



Métabolites spécialisés : dérégulation et analyse structurale automatique

Jean-Marc Nuzillard

*Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR), UMR CNRS 7312, SFR CAP Santé,
Université de Reims Champagne-Ardenne, France*

jm.nuzillard@univ-reims.fr



1. DÉRÉPLICATION

Analyse des mélanges de composés organiques

- Intérêt grandissant pour les sources de matières premières renouvelables issues de **plantes**
- Médicaments inspirés de **plantes**
- Ingrédients cosmétiques issus de **plantes**
- **Mais**: Les plantes produisent rarement des composés chimiquement purs
- **L'analyse des mélanges joue un rôle central en chimie des plantes.**



Déréplication structurale

=

Identification des
composés connus

=

Davantage de temps consacré
à l'étude des composés nouveaux



PROCÉDURE « CAMEL »

- Fractionnement d'un extrait par Chromatographie de Partage Centrifuge (CPC) → 10 à 15 fractions
- RMN du ^{13}C des fractions
- “Binning” des spectres (1200 fenêtres de 0.2 ppm de large)
- Tableau des intensités : chaque ligne correspond au déplacement chimique associé au centre de la fenêtre et chaque colonne à une fraction chromatographique
- Permutation des lignes pour regrouper les déplacements chimiques ayant des profils chromatographiques identiques
- Détermination de clusters de déplacements chimiques attribuables à un seul composé
- **Identification des composés à partir d'une base de données**



CPC

- **Centrifugal Partition Chromatography**
- Partition des analytes entre deux phases liquides
- La colonne contient un grand nombre de cellules de partage connectées en série
- La phase stationnaire reste en place par la force centrifuge
- Les analytes sont injectés en tête de colonne
- La phase mobile percole à travers la phase stationnaire
- **Pas d'absorption sur une phase stationnaire solide**
- Elution isocratique ou graduée, "pH-zone refining", échange d'ions
- Tout ce qui rentre finit par sortir, d'un côté ou de l'autre
- **Débits élevés 20 mL/mn**
- Injection de 5g dans une colonne de 200 mL

- **Technique préparative**



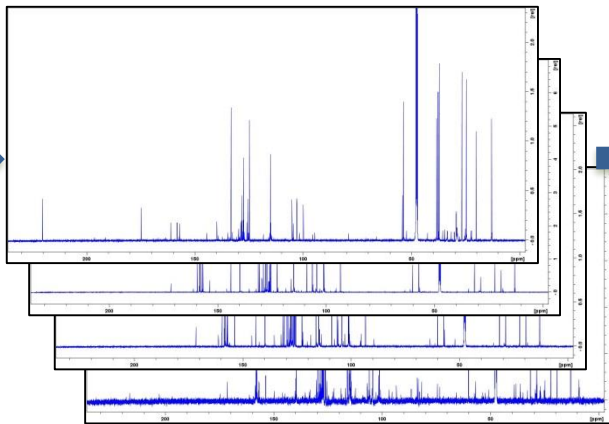
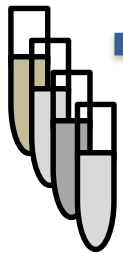


RMN du ^{13}C

- Les fractions de CPC sont analysées par RMN du ^{13}C
- Un carbone, un pic (sauf symétrie ou accident)
- Probabilité limitée de superposition de pics
- Sensibilité faible, a priori
- 600 MHz, cryosonde, bobine ^{13}C refroidie
- RMN du ^1H
 - Il n'y a pas toujours assez de ^1H à observer
 - Spectres complexes à cause des couplages homonucléaires
- Autres alternatives:
 - RMN ^1H 1D "pure shift" (pas si simple...)
 - HSQC
 - HMBC

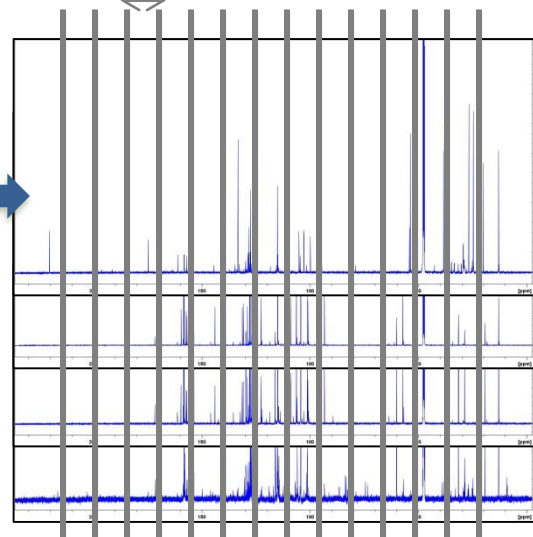
OBTENTION DU TABLEAU DE DONNÉES DE RMN

Fractions



Analyse par RMN du ^{13}C

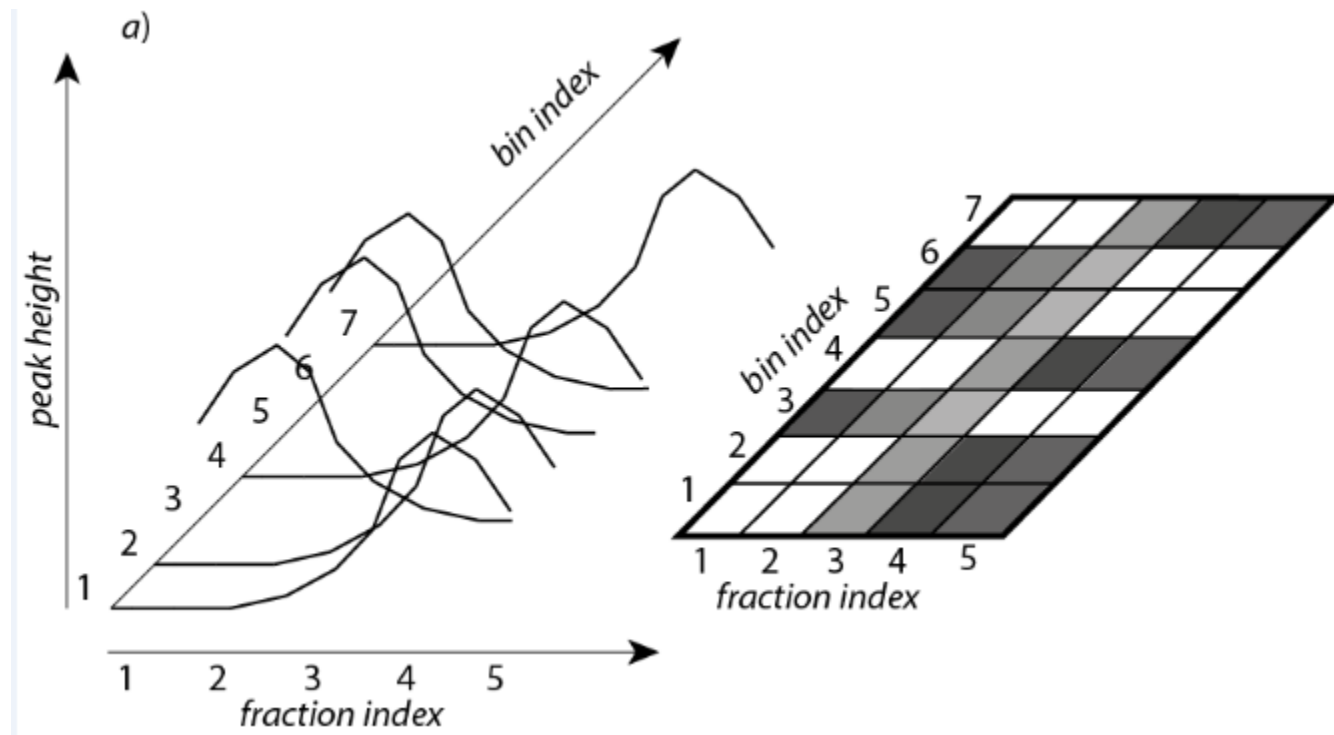
0.2 ppm



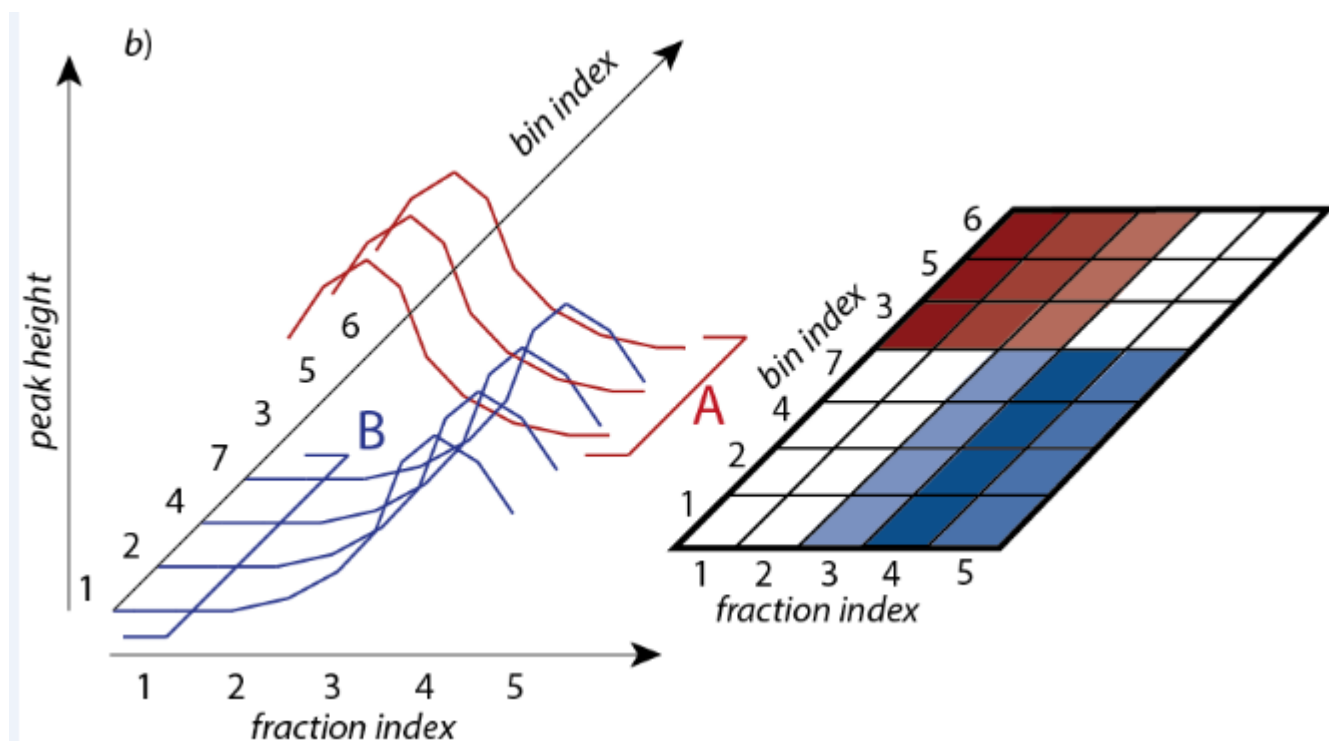
| ppm | f1 | f2 | ... | fx |
|-------|-------|---------------------------|-----|-------|
| 16.3 | 2E+08 | 1E+08 | ... | 0 |
| 17.5 | 0 | 0 | ... | 0 |
| 18.7 | 1E+08 | 1E+08 | ... | 0 |
| ⋮ | ⋮ | Intensités des signaux | | |
| 176.1 | 3E+07 | 0 | ... | 0 |
| 177.7 | 0 | 0 | ... | 4E+07 |
| 177.9 | 6E+07 | 6E+07 | ... | 0 |
| 199.5 | 7E+07 | 5E+07 | ... | 0 |

- Peak picking automatique
- Conversion de fichier
- Alignement

DONNÉES BRUTES SIMPLIFIÉES

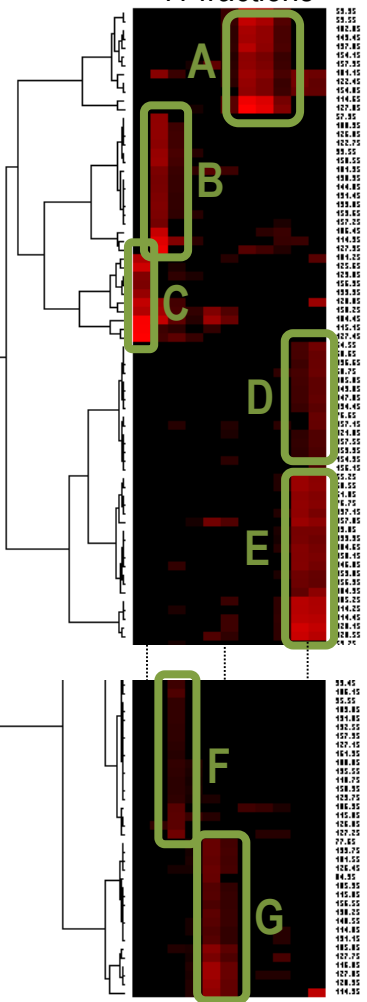


DONNÉES RÉ-ORDONNÉES PAR CLASSIFICATION ASCENDANTE HIÉRARCHIQUE (CAH)



DONNÉES RÉ-ORDONNÉES PAR CLASSIFICATION ASCENDANTE HIÉRARCHIQUE (CAH)

11 fractions

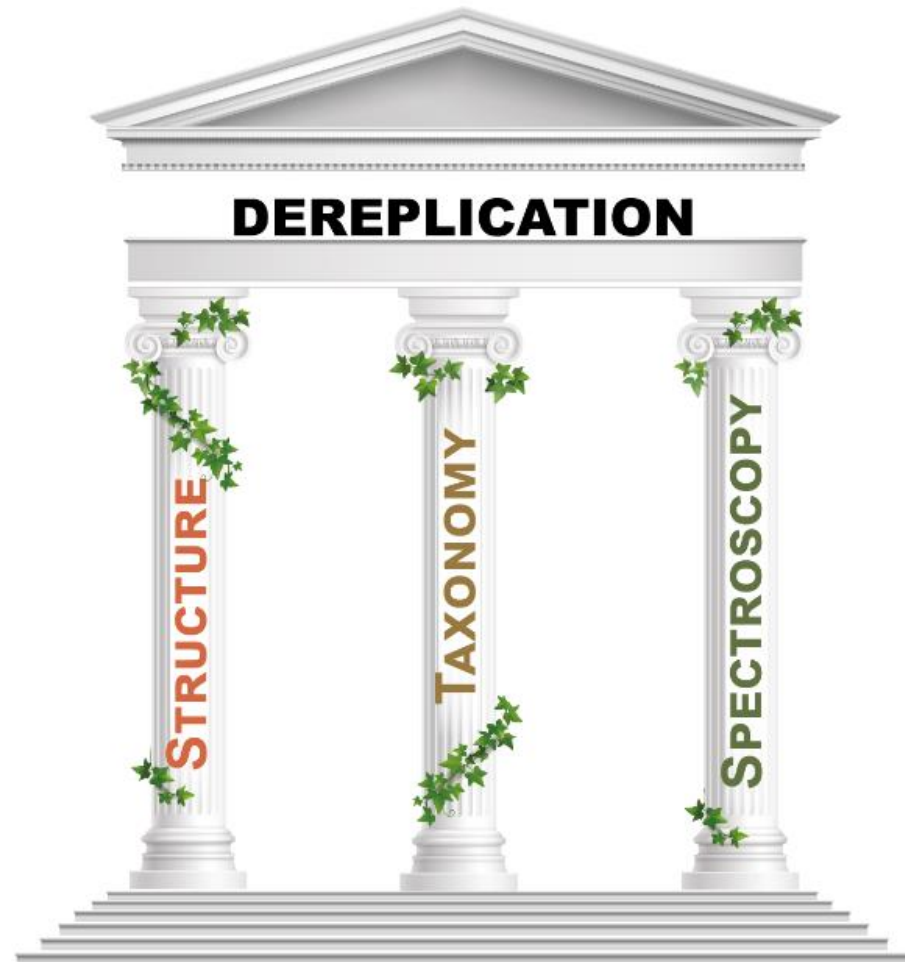


} Groupe de valeurs de déplacements chimiques correspondant à un **composé pur**

- Si une partie de la liste des déplacements chimiques est celle d'un **composé connu**, comment en trouver la structure ?
- La même question se pose lorsqu'un composé a été isolé à l'état pur.
- Y répondre nécessite de disposer de **bases de données**.



**LES TROIS PILLIERS DE LA
DÉRÉPLICATION STRUCTURALE**





STRUCTURE (+ TAXONOMIE)

- Il est nécessaire de chercher des structures de composés connus parmi les composés **naturels** (300k ?)
- **ISDB** zenodo.org/record/5607264 Environ 200k structures + MS
- **KNAPSAcK** www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php est une première réponse. Environ 50k composés. Fermée.
- **COCONUT** coconut.naturalproducts.net/ est plus complète que KS mais ne contient pas que structures de produits naturels (407k composés uniques). Ouverte
- **LOTUS** lotus.naturalproducts.net/ (alias LNPN) poursuit le même but que COCONUT mais est plus sélective (276k composés) et inclut nativement des données de taxonomie biologique et chimiques (classes de substances naturelles) ainsi que des liens vers wikidata www.wikidata.org/wiki/. Ouverte et **mise à jour**.



STRUCTURE + RMN du ^{13}C

- Les données **expérimentales** de RMN du ^{13}C sont **dispersées** dans la littérature chimique, **partielles**, parfois **peu fiables**.
- Il vaut mieux utiliser des données **prédites**.
- Il faut disposer de prédicteurs rapides, autonomes, fiables.
- 200.000 secondes = 2 jours, 7 heures, 33 minutes et 20 secondes
- **Solution 1** : nmrshiftdb.nmr.uni-koeln.de avec le code en Java qui permet de réaliser des prédictions localement. Très rapide.
- **Solution 2** : www.acdlabs.com et
 - “détournement” du vérificateur de déplacements chimiques expérimentaux (rapide, automatique, 2 composés par seconde)
 - prédiction précise (lente, manuelle, 1 composé par minute).



DEUX STRATEGIES DE DÉRÉPLICATION

➤ **Stratégie non ciblée :**

- La plus grande collection possible de structures est accompagnée de données spectroscopiques prédites et d'informations taxonomiques, une fois pour toutes
- Les résultats d'une recherche de structure sont triés sur des critères taxonomiques si nécessaire

➤ **Stratégie ciblée :**

- Les structures sont d'abord triées sur les critères taxonomiques et les **données spectroscopiques** ne sont prédites **à la demande** que sur un petit nombre de structures
- Disposer d'une base de données ciblée, de taille réduite, accélère le travail de recherche et donne immédiatement des propositions de structure pertinentes.



STRATÉGIE CIBLÉE

- **KnapsackSearch (KS)** github.com/nuzillard/KnapsackSearch
 - Pour une famille donnée, fournir une liste de genres
 - Wikipédia est ton ami
 - Un script en Python
 - interroge KNApPSAcK sur tous les genres,
 - collecte les structures trouvées dans la famille,
 - prédit les déplacements chimiques avec nmrshiftdb2,
 - crée un fichier .sdf lisible par ACD/Labs
 - Nécessite une connexion internet
 - Dépend de la structure des données renvoyées par le site de KNApSAcK (en HTML). Solution non pérenne.
 - Dépend de RDKit – <https://www.rdkit.org/>



STRATÉGIE CIBLÉE

- **VersaDB** https://github.com/simremy/versadb_tk
 - Développé par Simon Remy et Julien Cordonnier, ICMR
 - Interface graphique
 - Sélection par la taxonomie botanique et chimique
 - Interroge à distance LOTUS
 - Données de RMN prédites par nmrshiftdb2
 - Données de MS² prédites par CFM-ID 4.0
 - Dépend d'une connexion internet
 - Utilise RDKit
 - Publié : <https://doi.org/10.1002/cmttd.202300020>



STRATÉGIE NON CIBLÉE

- Historique : SISTEMAT, Pr. VdP Emerenciano, Brésil
 - Début des années 1990.
 - Les Trois Piliers étaient déjà en place
 - Logiciels fermés, non maintenus

- « Predicted NMR of Natural Products » (PNMRNP), ICMR
 - Créée à partir d'ISDB et complétée par nmrshiftdb2
 - Preuve de principe, usage déconseillé en pratique



STRATÉGIE NON CIBLÉE

➤ ACD_LOTUS

- Structures de LOTUS et complétées par ACD/Labs
 - Utilise l'algorithme de vérification rapide pour la prédiction
- Utilise la librairie RDKit et des outils créés pour KS et PNMRNP
- 218.478 structures dans LOTUS v9
- <https://zenodo.org/record/8175939> fichier .sdf zippé
- Publié : <https://doi.org/10.1002/cmt.d.202200054>
- Les données ont été intégrées à nmrshiftdb2 par Stefan Kuhn
- Le fichier .sdf public peut être importé dans ACD/Labs
 - L'utilisation de **acd_lotusv9.NMRUDB** ne nécessite pas de connexion à Internet



EXEMPLE, ACD_LOTUS

- Sélection de la structure d'un métabolite spécialisé connu
- Copie de la liste des déplacements chimiques du ^{13}C associés
- Recherche des composés qui correspondent
 - Avec le gestionnaire de bases de données ACD/Labs
 - Avec nmrshiftdb2

EXEMPLE, ACD_LOTUS – ELLIPTICINE

- Ellipticine dans la Biological Magnetic Resonance data Bank
- bmr.io/metabolomics/metabolomics_standards.php?dataset=metabolomics

Filter by dataset

FAM : Facility at Madison (Wisconsin)

Jump to molecules beginning with: A B C D **E** F G H I J K L M N O P Q R S T U V X Z

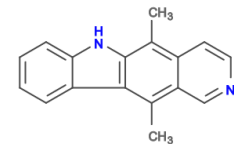
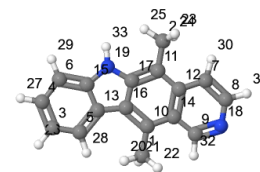
| | | |
|-----------------------|--|--|
| 6-ethylmercaptapurine | (E)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-ol | (E)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1H-2-benzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-enoic acid |
| (~)-Eburnamonine | EGTA | elaidic acid |
| Ellagic acid | Ellipticine | Emodin |
| (-)-Epicatechin | epichlorohydrin | Epinephrine |
| epsilon-caprolactam | Epsilon-caprolactone | ergocalciferol |

Ellipticine

Ellipticine synonyms

Wikipedia:

Graphical representations:





Set 1

Sample: 5mg in DMSO, ref: TMS
Conditions: temperature: 298K
Spectrometer: Bruker Avance III - 500MHz

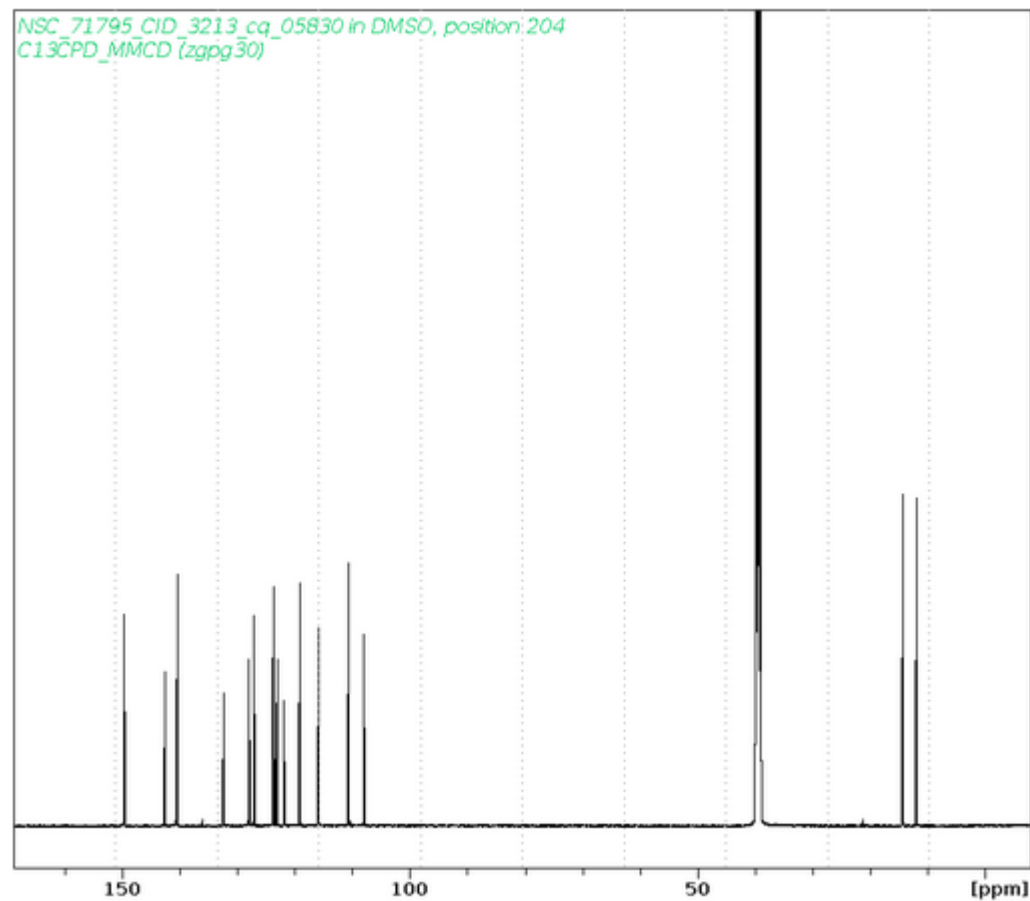
| Atom ID | Value | Ambiguity Code |
|---------|----------|----------------|
| C1 | 14.3692 | 1 |
| C2 | 11.9824 | 1 |
| C3 | 119.191 | 4 |
| C4 | 127.1373 | 4 |
| C5 | 123.8352 | 4 |
| C6 | 110.7067 | 4 |
| C7 | 115.8997 | 1 |
| C8 | 140.5188 | 1 |
| C9 | 149.7257 | 1 |
| C10 | 128.066 | 1 |
| C11 | 132.4729 | 1 |
| C12 | 108.0425 | 1 |
| C13 | 123.1352 | 1 |
| C14 | 121.9748 | 1 |
| C15 | 142.6759 | 1 |
| C16 | 123.3902 | 1 |
| C17 | 140.5486 | 1 |

Valeurs expérimentales

ELLIPTICINE

3: 1D 13C

Sample: 5mg in DMSO, ref: TMS
Conditions: temperature: 298K
Spectrometer: Bruker Avance III - 500MHz



Download time domain data: [bmse001340_3.zip](#)

ELLIPTICINE

Cible

14.3692
11.9824
119.1910
127.1373
123.8352
110.7067
115.8997
140.5188
149.7257
128.0660
132.4729
108.0425
123.1352
121.9748
142.6759
123.3902
140.5486

Ouverture du fichier acd_lotusv9.NMRUDB

ACD/C-H NMR Predictors and DB: Database Window - [C:\USERS\JMN\DOCUMENTS\CNRS22\LOTUSV9_ACD\ACD_LOTUSV9.NMRUDB]

Database View Record Search Lists Table Training Options ACD/Labs Help

Atom No. 13C Shift 1H Shift

| Atom No. | 13C Shift | 1H Shift |
|----------|-----------|----------|
| 1 | 23.02 | |
| 2 | 28.17 | |
| 3 | 22.76 | |
| 4 | 39.74 | |
| 5 | 24.06 | |
| 6 | 36.46 | |
| 7 | 35.97 | |
| 8 | 18.86 | |
| 9 | 56.56 | |
| 10 | 28.36 | |
| 11 | 24.48 | |
| 12 | 56.91 | |
| 13 | 32.16 | |
| 14 | 32.12 | |
| 15 | 121.49 | |
| 16 | 141.08 | |
| 17 | 42.44 | |
| 18 | 71.59 | |
| 20 | 31.72 | |
| 21 | 37.55 | |
| 22 | 36.67 | |
| 23 | 19.46 | |
| 24 | 50.52 | |
| 25 | 21.29 | |
| 26 | 40.07 | |

Formula: C₂₇H₄₆O
FW: 386.6535
SMILES_ID: Q43656_2
Predicted 13C shifts: 1[1] 23.02 ; 2[2] 28.17 ; 3[3] 22.76 ; 4[4] 39.74 ; 5[5] 24.06 ; 6[6] 36.46 ; 7[7] 35.97 ; 8[8] 18.86 ; 9[9] 56.56 ; 10[10] 28.36 ; 11[11] 24.48 ; 12[12] 56.91 ; 13[13] 32.16 ; 14[14] 32.12 ; 15[15] 121.49 ; 16[16] 141.08 ; 17[17] 42.44 ; 18[18] 71.59 ; 20[20] 31.72 ; 21[21] 37.55 ; 22[22] 36.67 ; 23[23] 19.46 ; 24[24] 50.52 ; 25[25] 21.29 ; 26[26] 40.07

ID: 1 A: 1/218478 B: 218478 Last Updated: 28/09/2022 16:27 Exclude from Calculations Single DB

1-ChemSketch 2-CNMR Spectrum 3-HNMR Spectrum 4-History 5-Database

ELLIPTICINE

Search by Chemical Shifts

Enter CNMR Query Shifts (example: 32.0 128.1..130)

14.3692
11.9824
119.1910
127.1373
119.0357

CNMR Shifts Looseness Factor (+/-): 4.00

Minimum Number of CNMR Query Shifts to Match: 17

Enter HNMR Query Shifts (example: 3.2 6.1..6.4 10s[10])

HNMR Shifts Looseness Factor (+/-): 0.00

Minimum Number of HNMR Query Shifts to Match:

Search through Unambiguous Assignment
 Do not Match One Chemical Shift for Several Shift Queries

Do not Sort Result
 Sort Result by HQI Based on Minimal Distances
 Sort Result by HQI Based on Shifts Distribution

OK Cancel Help

Search Message

1690 hits found for your query

OK

ACD/C+H NMR Predictors and DB: Database Window - [C:\USERS\JMN\DOCUMENTS\CNRS22\LOTUSV9_ACD\ACD_LOTUSV9.NMRUDB]

Database View Record Search Lists Table Training Options ACD/Labs Help

Atom No. 13C Shift 1H Shift

| Atom No. | 13C Shift | 1H Shift |
|----------|-----------|----------|
| 1 | 12.0 | |
| 2 | 111.99 | |
| 3 | 132.45 | |
| 4 | 115.9 | |
| 5 | 140.5 | |
| 7 | 149.7 | |
| 8 | 122.0 | |
| 9 | 128.1 | |
| 10 | 14.4 | |
| 11 | 125.75 | |
| 12 | 140.55 | |
| 14 | 142.7 | |
| 15 | 110.7 | |
| 16 | 127.15 | |
| 17 | 119.2 | |
| 18 | 123.8 | |
| 19 | 122.55 | |

Chemical structure of Ellipticine with 13C NMR shifts assigned to various atoms:

- CH₃ (top): [12.0]
- NH: [111.99]
- N: [140.5]
- CH₃ (bottom): [14.3]
- Other shifts: [115.9], [132.45], [140.55], [142.7], [110.7], [127.15], [123.8], [119.2], [122.55], [125.75], [128.1], [122.0], [149.7]

Formula: C₁₇H₁₄N₂
FW: 246.3065
SMILES_ID: Q10359556_90835
Predicted 13C shifts: 1[1] 12.00 ; 2[2] 111.99 ; 3[3] 132.45 ; 4[4] 115.90 ; 5[5] 140.50 ; 7[7] 149.70 ; 8[8] 1

Wikidata Q-Id : Q10359556



ELLIPTICINE

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils Aide

Wikidata

https://www.wikidata.org/wiki/Wikidata:Main_Page

English Not logged in Talk Contributions Create account Log in

Main Page Discussion Read View source View history

ellipticine (Q10359556)
chemical compound
Search for pages containing Q10359556

WIKIDATA

Main page
Community portal
Project chat
Create a new Item
Recent changes
Random Item
Query Service
Nearby
Help
Donate

Lexicographical data
Create a new Lexeme
Recent changes
Random Lexeme

Tools
What links here
Related changes
Special pages
Permanent link

open collaborative
Welcome to Wikidata
the free knowledge base with 102,507,809 data items that anyone can edit.
Introduction • Project Chat • Community Portal • Help
Want to help translate? Translate the missing messages.

free multilingual structured

Welcome!
Wikidata is a free and open knowledge base that can be read and edited by both humans and machines.
Wikidata acts as central storage for the **structured data** of its Wikimedia sister

Learn about data
New to the wonderful world of data? Develop and improve your data literacy through content designed to get you up to speed and feeling comfortable with the fundamentals in no time.

ELLIPTICINE

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils Aide

ellipticine - Wikidata

← → ↻ 🏠

🔒 <https://www.wikidata.org/wiki/Q10359556> ☆

📄 🌐 📄 ☰

🔍 Débuter avec Firefox

📄 Autres marque-pages

🌐 English 👤 Not logged in [Talk](#) [Contributions](#) [Create account](#) [Log in](#)



Item [Discussion](#)

Read [View history](#)

🔍

ellipticine (Q10359556)

chemical compound

[edit](#)

[NSC-71795](#) | [Elliptisine](#) | [NSC 71795](#) | [ellipticines](#)

[In more languages](#)

Statements

instance of

[chemical compound](#)

[edit](#)

[0 references](#)

[+ add reference](#)

[carbazole alkaloid](#)

[edit](#)

[1 reference](#)

[type of chemical entity](#)

[edit](#)

[0 references](#)

[Main page](#)
[Community portal](#)
[Project chat](#)
[Create a new Item](#)
[Recent changes](#)
[Random Item](#)
[Query Service](#)
[Nearby](#)
[Help](#)
[Donate](#)

[Lexicographical data](#)
[Create a new Lexeme](#)
[Recent changes](#)
[Random Lexeme](#)

[Tools](#)
[What links here](#)
[Related changes](#)
[Special pages](#)
[Permanent link](#)



ELLIPTICINE

found in taxon



Ochrosia elliptica

edit

▼ 5 references

stated in

The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of ellipticine, an antitumor alkaloid

stated in

Fluorodensitometric assay of 6H-pyrido[4,3-b]-5,11-dimethylcarbazoles (ellipticine and derivatives) biosynthesized by *Ochrosia elliptica* cultures in vitro

stated in

Antitumor alkaloids in callus cultures of *Ochrosia elliptica*

stated in

Alkaloid Production by *Ochrosia elliptica* Cell Suspension Cultures

stated in

Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill.1

+ add reference



Ochrosia moorei

edit

▶ 1 reference

ELLIPTICINE



Item [Discussion](#)

Alkaloids of Ochrosia elliptica Labill.1 (Q104937747)

scientific article published on 10 March 2005

Identifiers

DOI

10.1021/JA01517A031 CR

edit

▼ 0 references

+ add reference



+ add value


+ add statement


ELLIPTICINE

Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill.¹

Sidney Goodwin, A. F. Smith, and E. C. Horning

 Cite this:  *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 8, 1903–1908

Publication Date: April 1, 1959 

<https://doi.org/10.1021/ja01517a031> 

© American Chemical Society

[RIGHTS & PERMISSIONS](#)  Subscribed

 ACS Legacy Archives

Article Views

513

Altmetric


3

Citations

202

[LEARN ABOUT THESE METRICS](#)



PDF (788 KB) 

open URL 

April 20, 1959

ALKALOIDS OF *Ochrosia elliptica* LABILL.

1903

[CONTRIBUTION FROM THE LABORATORY OF CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS, NATIONAL HEART INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH]

Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill.¹

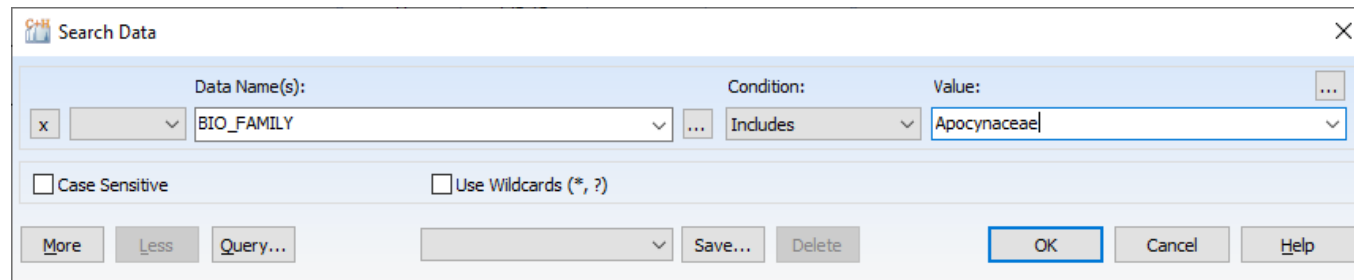
BY SIDNEY GOODWIN, A. F. SMITH² AND E. C. HORNING

RECEIVED JULY 28, 1958

Four alkaloids have been isolated from leaves of *Ochrosia elliptica* Labill. One has been shown to be identical with isoreserpiline. The other three, ellipticine, methoxyellipticine and elliptinine, have been characterized and certain features of their structures have been suggested.

ELLIPTICINE – RECHERCHE CIBLÉE

Cibler les alcaloïdes d'Apocynaceae

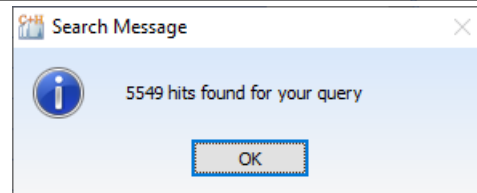


Search Data

Data Name(s): BIO_FAMILY Condition: Includes Value: Apocynaceae

Case Sensitive Use Wildcards (*, ?)

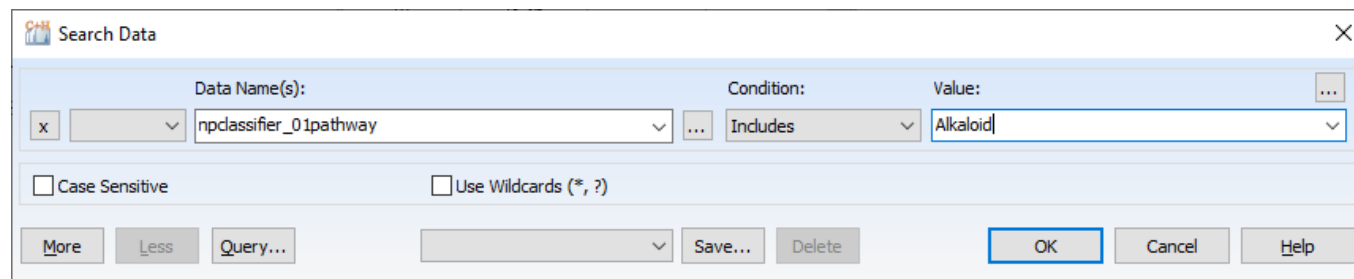
More Less Query... Save... Delete OK Cancel Help



Search Message

5549 hits found for your query

OK

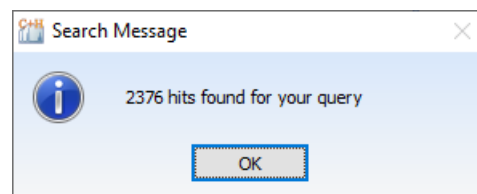


Search Data

Data Name(s): npclassifier_01pathway Condition: Includes Value: Alkaloid

Case Sensitive Use Wildcards (*, ?)

More Less Query... Save... Delete OK Cancel Help



Search Message

2376 hits found for your query

OK

ELLIPTICINE

Search by Chemical Shifts

Enter CNMR Query Shifts (example: 32.0 128.1..130)

14.3692
11.9824
119.1910
127.1373
122.555

CNMR Shifts Looseness Factor (+/-): 4.00

Minimum Number of CNMR Query Shifts to Match: 17

Enter HNMR Query Shifts (example: 3.2 6.1..6.4 10s[10])

HNMR Shifts Looseness Factor (+/-): 0.00

Minimum Number of HNMR Query Shifts to Match:

Search through Unambiguous Assignment

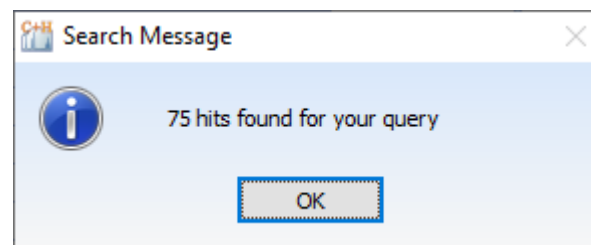
Do not Match One Chemical Shift for Several Shift Queries

Do not Sort Result

Sort Result by HQI Based on Minimal Distances

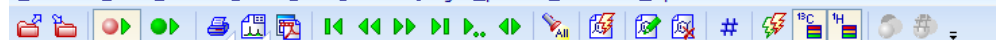
Sort Result by HQI Based on Shifts Distribution

OK Cancel Help

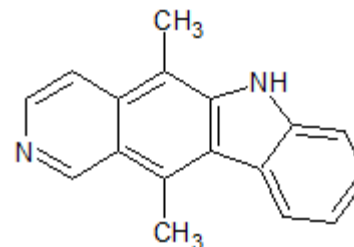
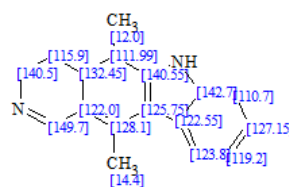


ACD/C+H NMR Predictors and DB: Database Window - [C:\USERS\JMN\DOCUMENTS\CNRS22\LOTUSV9_ACD\ACD_LOTUSV9.NMR\UDB]

Database View Record Search Lists Table Training Options ACD/Labs Help

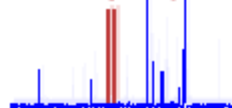


| Atom No. | ¹³ C Shift | ¹ H Shift |
|----------|-----------------------|----------------------|
| 1 | 12.0 | |
| 2 | 111.99 | |
| 3 | 132.45 | |
| 4 | 115.9 | |
| 5 | 140.5 | |
| 7 | 149.7 | |
| 8 | 122.0 | |
| 9 | 128.1 | |
| 10 | 14.4 | |
| 11 | 125.75 | |
| 12 | 140.55 | |
| 14 | 142.7 | |
| 15 | 110.7 | |
| 16 | 127.15 | |
| 17 | 119.2 | |
| 18 | 123.8 | |
| | 122.55 | |



EXEMPLE, NMRSHIFTDB2 – ELLIPTICINE

NMRShiftDB



Current usage is:

Registered Users: 2138

Structures: 258158

Spectra: Measured 53954, calculated 396566

Impressum

[Home](#) | [Search](#) | [Results](#) | [Quick Check](#) | [Predict](#) | [Assignment](#)

Search by Spectrum

Switch to expert search mode

Browse all structures

Input list ⓘ: [Input format](#)

14.3692
11.9824
119.1910
127.1373
123.8352
110.7067
115.8997
140.5188
149.7257
128.0660
132.4729

Spectrum type to search:

13C ▾

Subspectrum

Complete

Search by spectrum

ELLIPTICINE

total similarity -- 13C
 spectrum search 14.3692|11.9824|119....

[Spectral Data](#) [Additional Data](#) [Download](#)

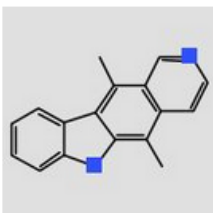
Results: 300

Browse: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) >>

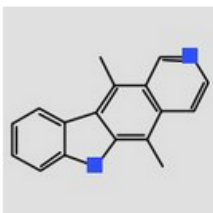
Search for complete spectrum: Similarity measure for the complete spectrum in this record is 92.92.

Type: 13C

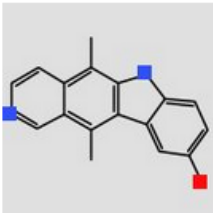
Next structure



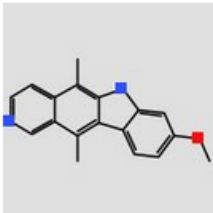
Similarity: 90.15 %



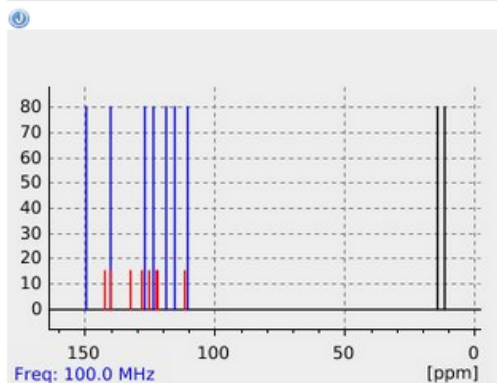
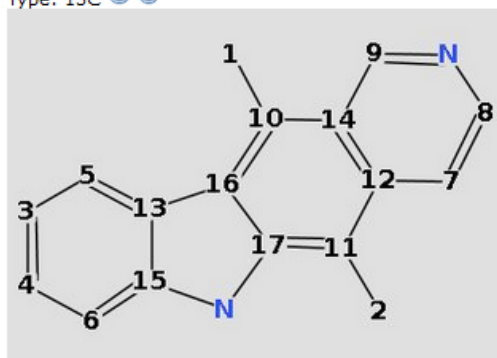
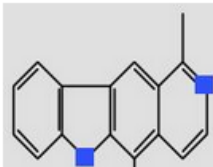
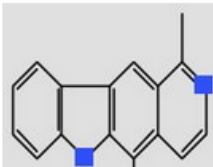
Similarity: 82.55 %



Similarity: 71.02 %



Similarity: 69.05 %



| Atom | Mult.(coupling const.) | Prediction Shift | Input Shift | Diff. M-I | Prediction 0 hose_lotusv7 |
|------|------------------------|------------------|-------------|-----------|---------------------------|
| 1 | Q | 14.40 | 14.3692 | 0.03 | 14.32 |
| 2 | Q | 12.00 | 11.9824 | 0.02 | 11.6 |
| 3 | D | 119.20 | 119.191 | 0.01 | 120.19 |
| 4 | D | 127.15 | 127.1373 | 0.01 | 125.25 |
| 5 | D | 123.80 | 123.3902 | 0.41 | 123.06 |
| 6 | D | 110.70 | 108.0425 | 2.66 | 111.2 |
| 7 | D | 115.90 | 115.8997 | 0.00 | 115.7 |
| 8 | D | 140.50 | 140.5188 | 0.02 | 142.2 |
| 9 | D | 149.70 | 149.7257 | 0.03 | 150.2 |
| 10 | S | 128.10 | 128.066 | 0.03 | 128.34 |
| 11 | S | 111.99 | 110.7067 | 1.28 | 111.0 |
| 12 | S | 132.45 | 132.4729 | 0.02 | 130.38 |
| 13 | S | 122.55 | 123.1352 | 0.59 | 121.95 |
| 14 | S | 122.00 | 121.9748 | 0.03 | 125.6 |
| 15 | S | 142.70 | 142.6759 | 0.02 | 140.95 |
| 16 | S | 125.75 | 123.8352 | 1.91 | 124.83 |
| 17 | S | 140.55 | 140.5486 | 0.00 | 136.36 |

Threshold is 5.88



2. ANALYSE STRUCTURALE AUTOMATIQUE

Exemple, point de départ

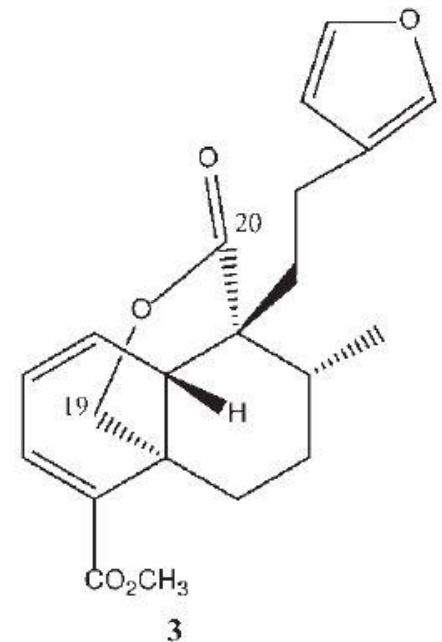
- Dulcie Mulholland (U. Surrey) : « Nous avons publié des structures de molécules isolées de *Croton megalocarpoides* et il nous en reste une que nous n'avons pas résolue ».

New *ent*-Clerodane and Abietane Diterpenoids from the Roots of Kenyan *Croton megalocarpoides* Friis & M.G. Gilbert*

DOI 10.1055/s-0042-108857
Planta Med 2016; 82: 1079–1086

Authors

Beth Ndunda^{1,2}, Moses K. Langat^{2,3}, Dulcie A. Mulholland^{2,3}, Harry Eastman², Melissa R. Jacob⁴, Shabana I. Khan^{4,5}, Larry A. Walker^{4,5}, Ilias Muhammad⁴, Leonidah O. Kerubo¹, Jacob O. Midiwo¹



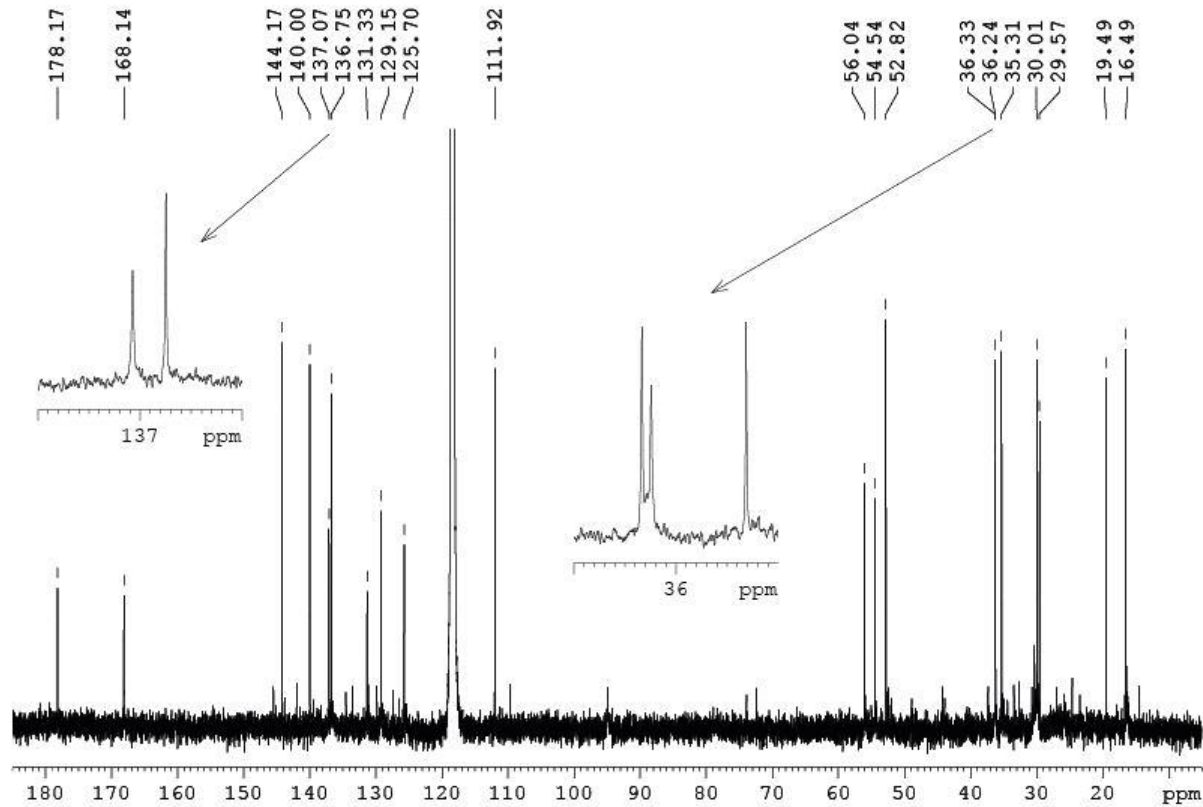
- Cela ressemble à la structure « 3 » publiée.
- HELP !**



Les spectres

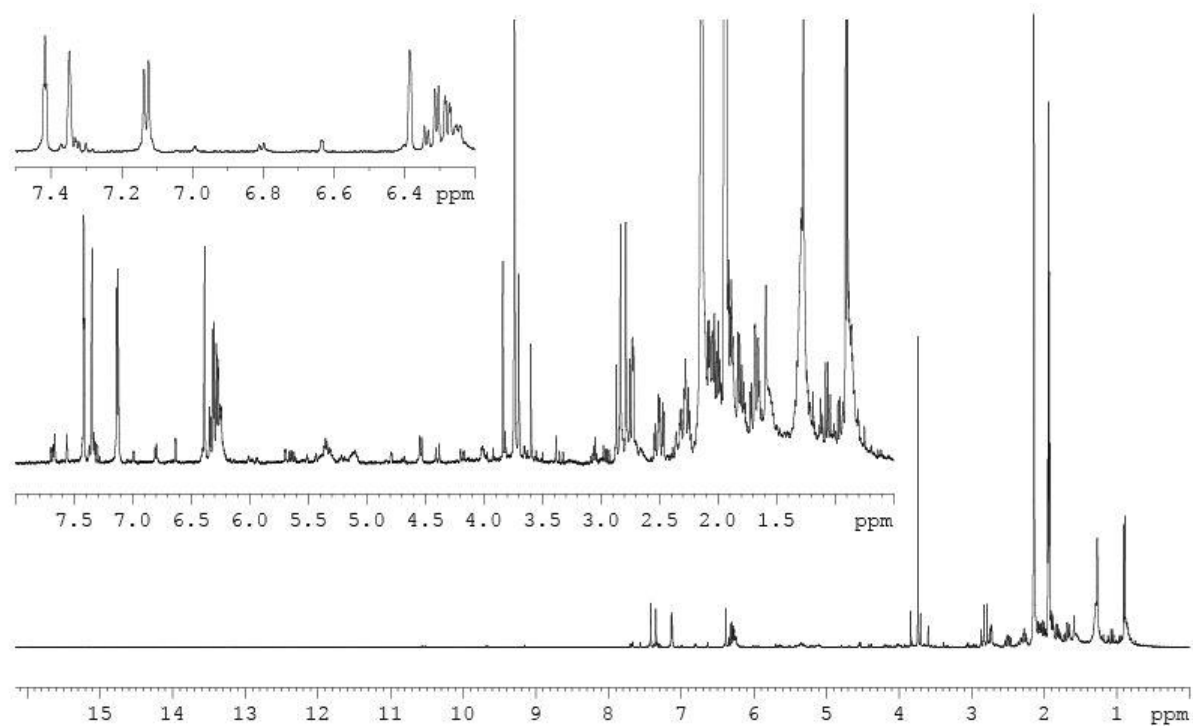
- RMN à 500 MHz, dans l'acétonitrile- d_3 .
- ^1H
- ^{13}C
- ^{13}C DEPT-135
- COSY
- HSQC (J -modulé)
- HMBC
- NOESY
- Pas de Spectre de Masse, pas de formule brute

Spectre ^{13}C

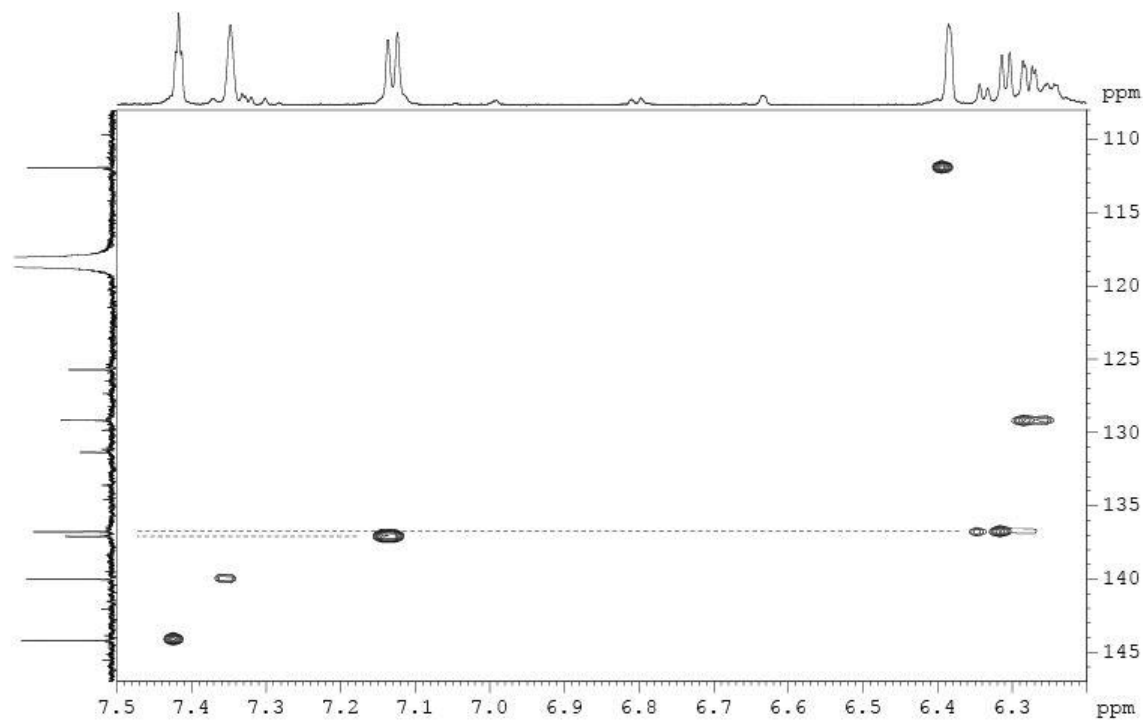




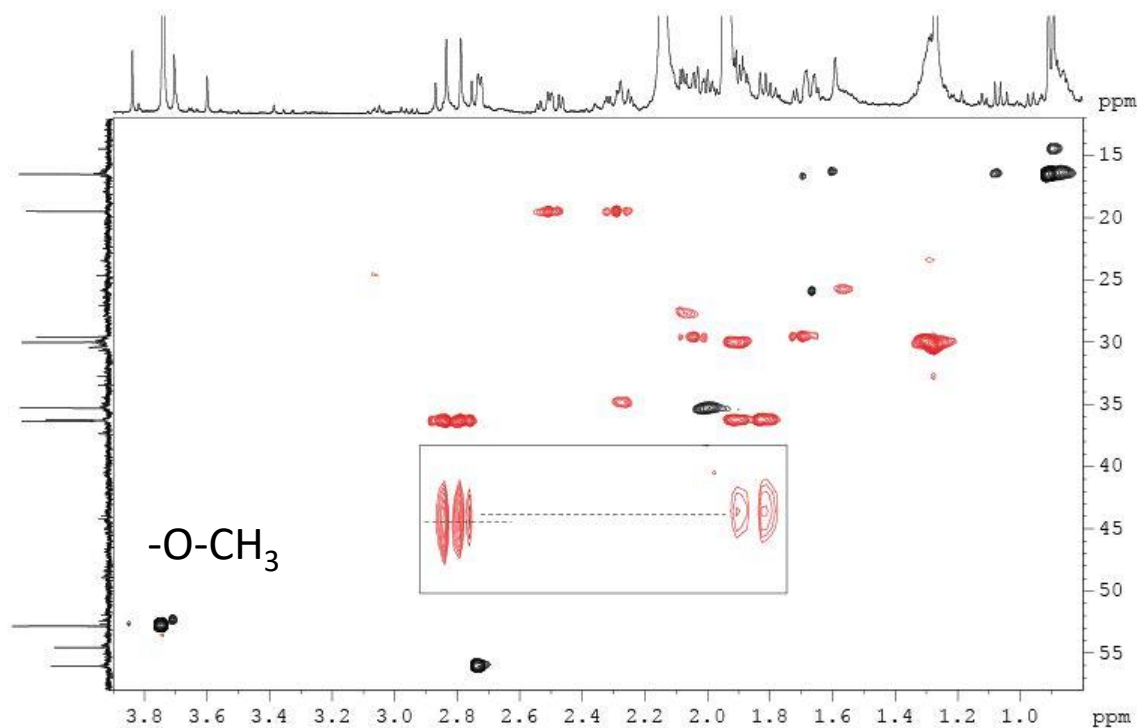
Spectre ^1H



Spectre HSQC (zone H et C déblindés)

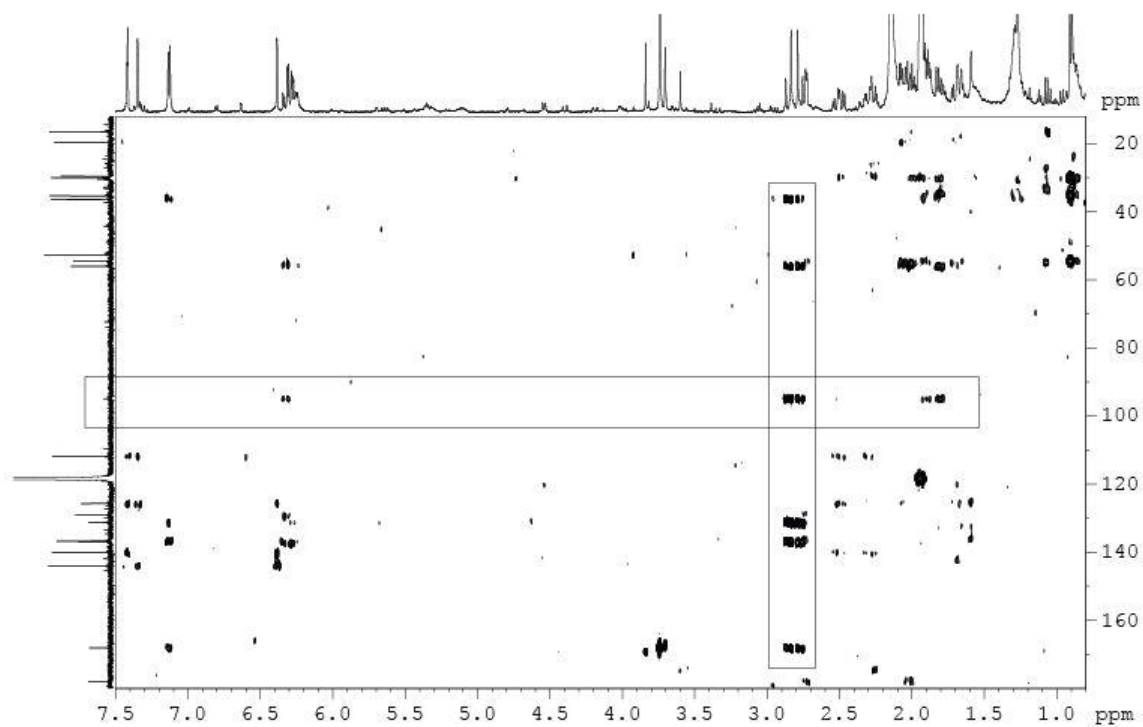


Spectre HSQC (zone H et C blindés)

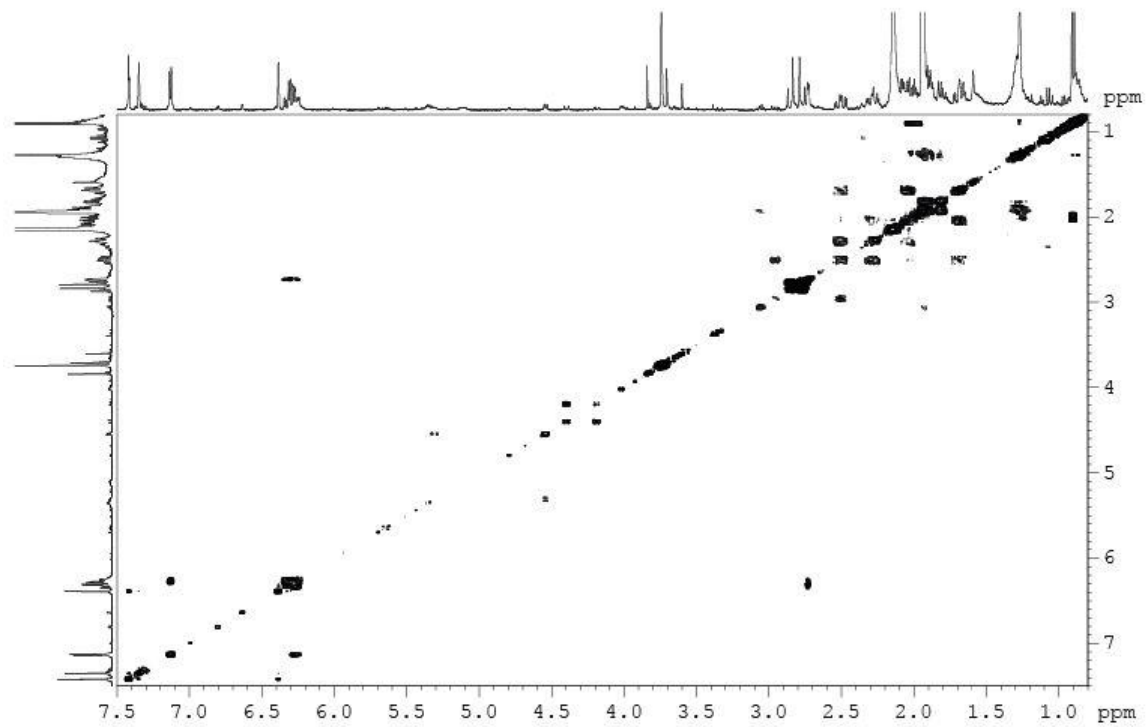




Spectre HMBC



Spectre COSY

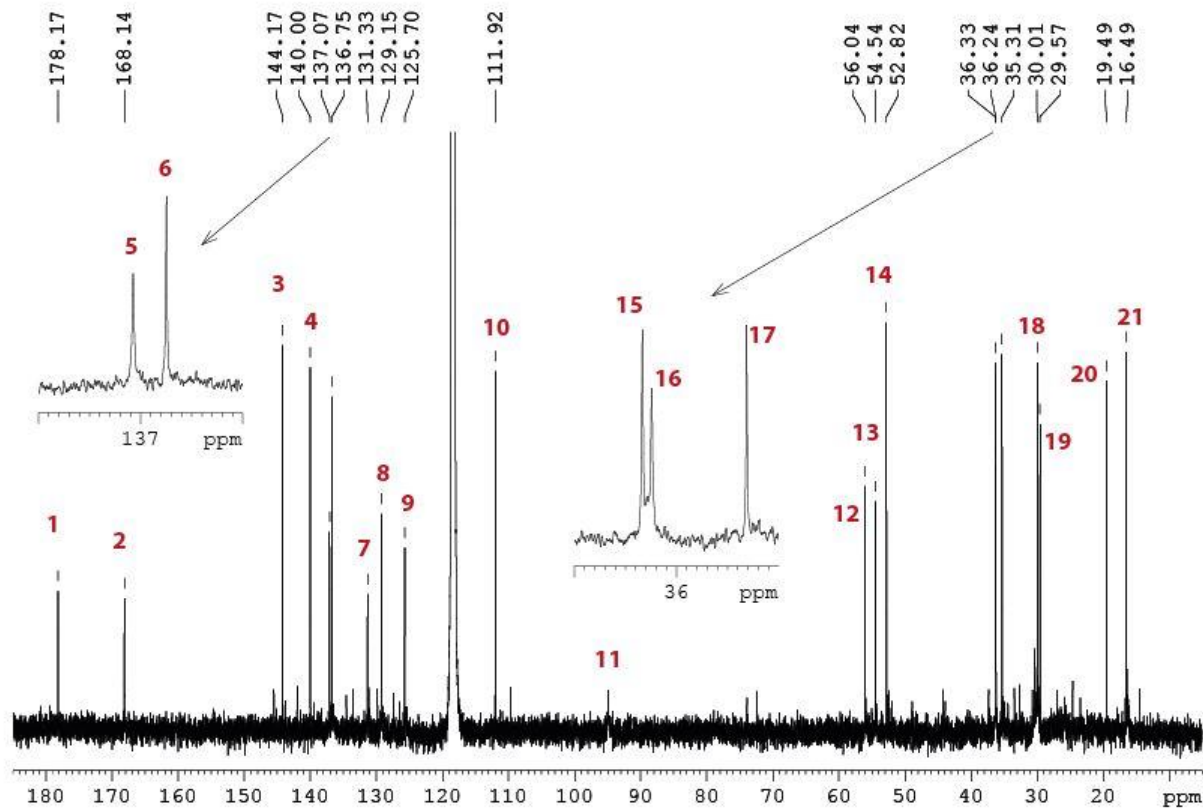




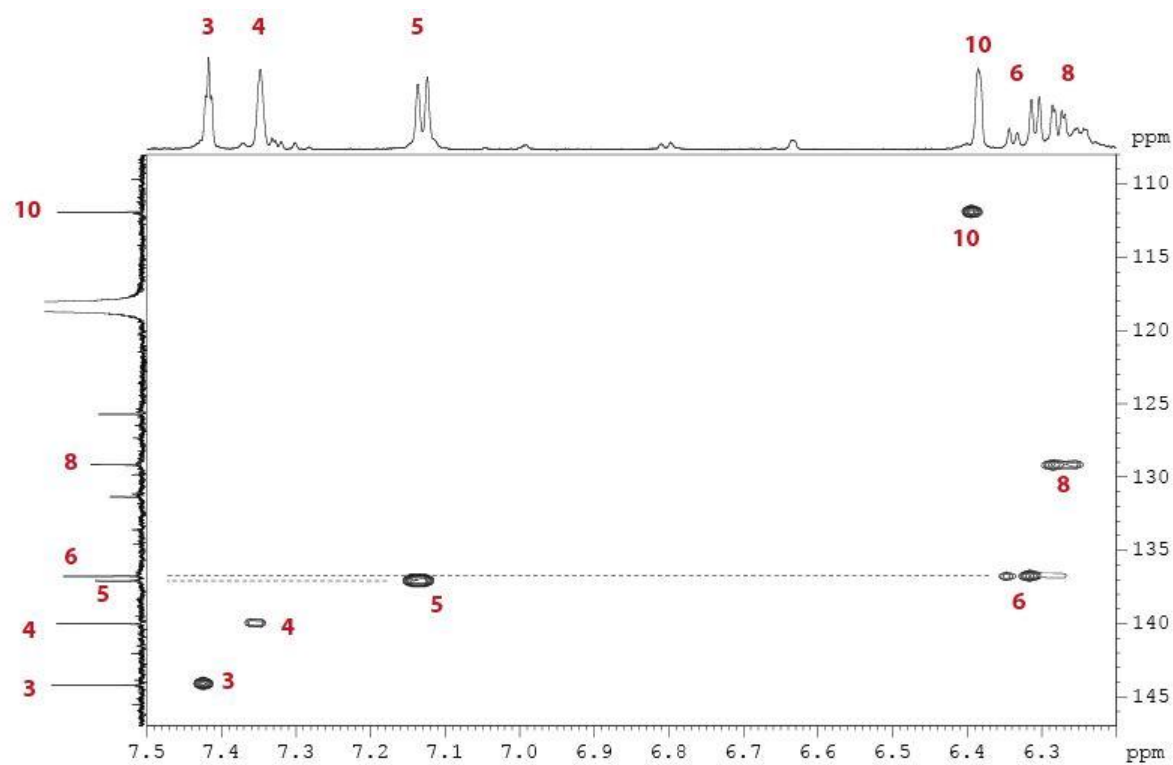
Utiliser le logiciel LSD pour trouver la structure

- Numérotter les C (21, C20 de diterpène + 1 méthoxy)
- Donner un statut aux C (hybridation, multiplicité)
- Numérotter les H d'après le spectre HSQC (24 liés à des C)
- Nombre de O : 2 C(=O)O et 1 furane => 5 O
- Relever les corrélations COSY et HMBC
- Rassembler les informations dans fichier
- Soumettre le fichier à LSD (ou pyLSD)
- Analyser les solutions et trouver la meilleure.

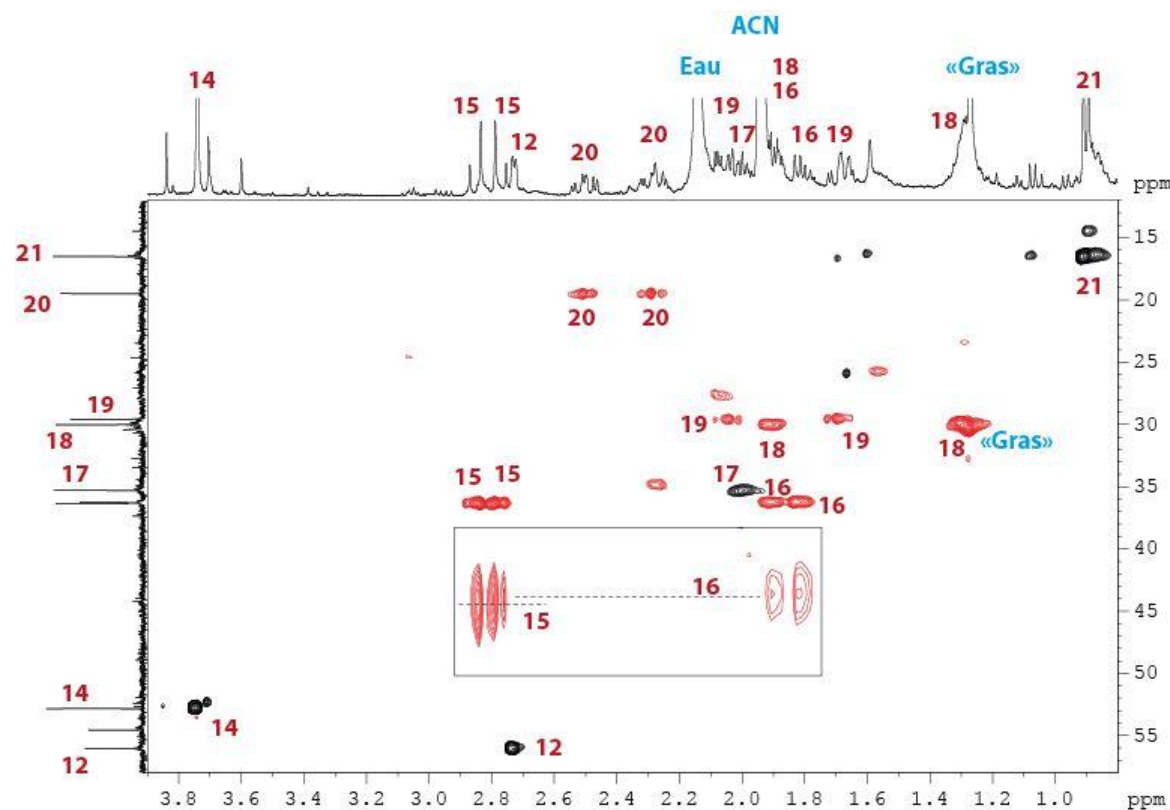
Spectre ^{13}C



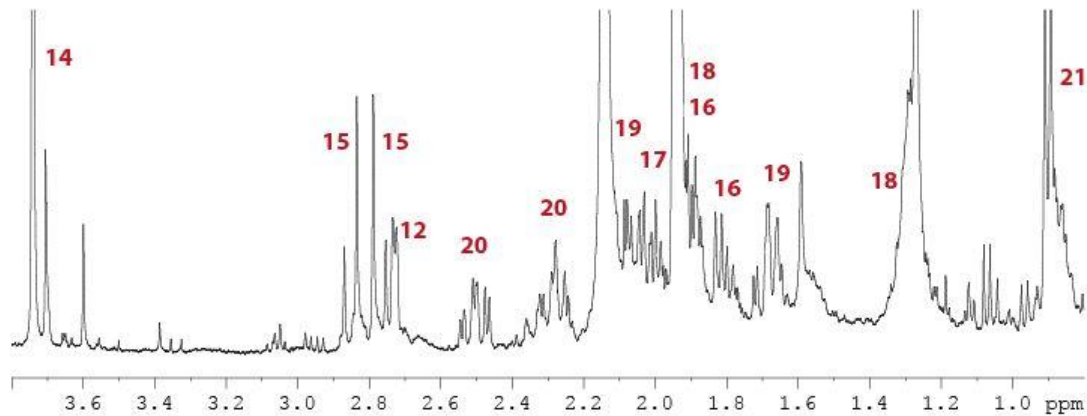
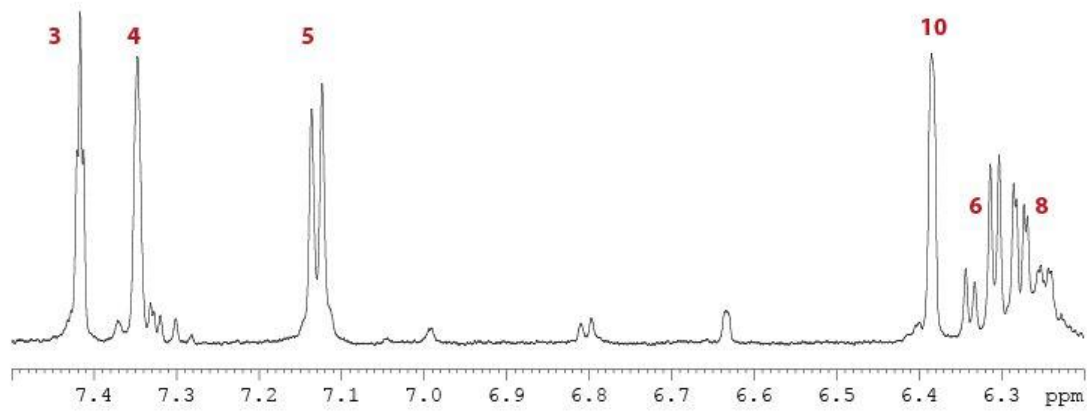
Spectre HSQC (zone H et C déblindés)



Spectre HSQC (zone H et C blindés)



Spectre ^1H



Informations disponibles

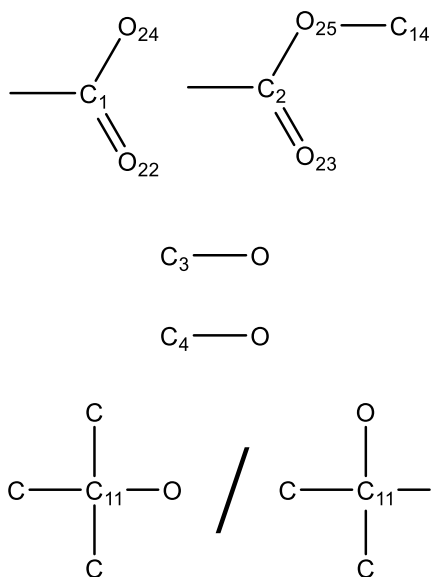
MULT 1 C 2 0
 MULT 2 C 2 0
 MULT 3 C 2 1
 MULT 4 C 2 1
 MULT 5 C 2 1
 MULT 6 C 2 1
 MULT 7 C 2 0
 MULT 8 C 2 1
 MULT 9 C 2 0
 MULT 10 C 2 1
 MULT 11 C 3 0
 MULT 12 C 3 1
 MULT 13 C 3 0

HETE L1
 LIST L2 3 4
 PROP L2 1 L1
 PROP 11 1 L1 +

MULT 14 C 3 3
 MULT 15 C 3 2
 MULT 16 C 3 2
 MULT 17 C 3 1
 MULT 18 C 3 2
 MULT 19 C 3 2
 MULT 20 C 3 2
 MULT 21 C 3 3

MULT 22 O 2 0
 MULT 23 O 2 0
 MULT 24 O 3 0
 MULT 25 O 3 0
 MULT 26 O 3 0

CARB L3
 LIST L4 15 16 17 18 19 20
 PROP L4 0 L3

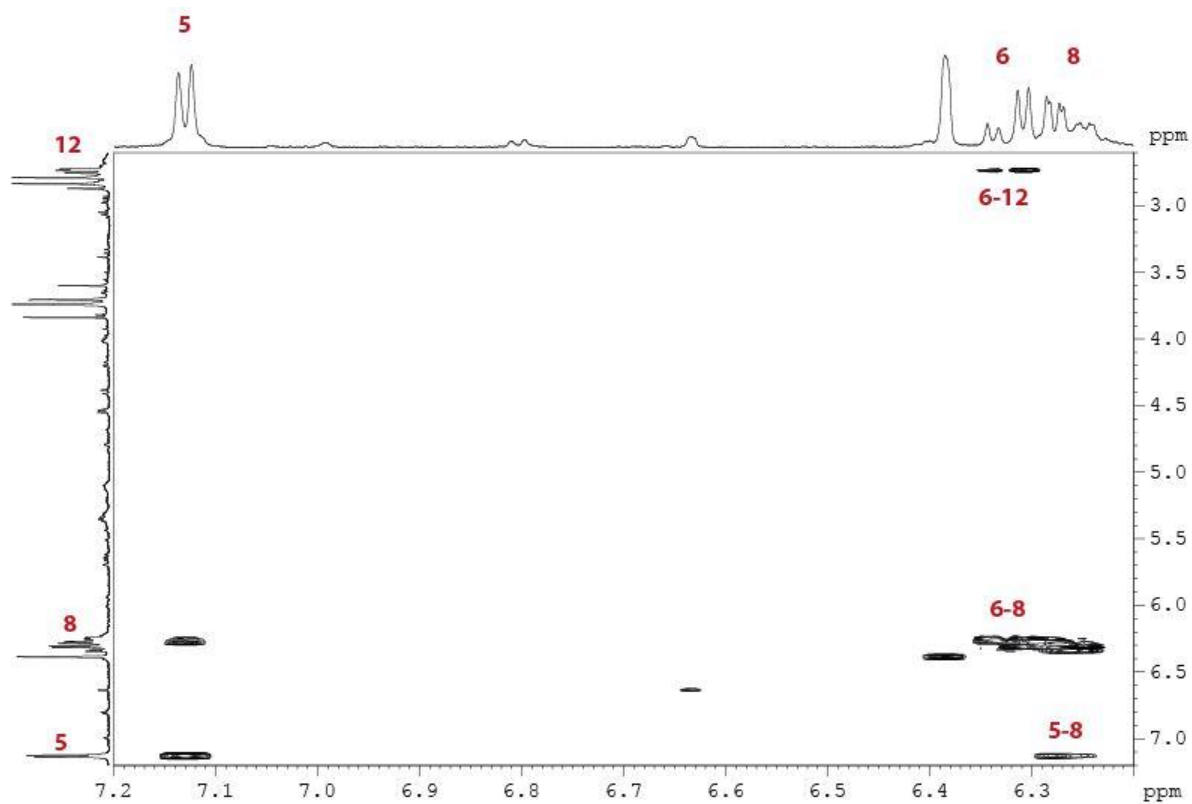


HSQC 3 3
 HSQC 4 4
 HSQC 5 5
 HSQC 6 6
 HSQC 8 8
 HSQC 10 10
 HSQC 12 12
 HSQC 14 14
 HSQC 15 15
 HSQC 16 16
 HSQC 17 17
 HSQC 18 18
 HSQC 19 19
 HSQC 20 20
 HSQC 21 21

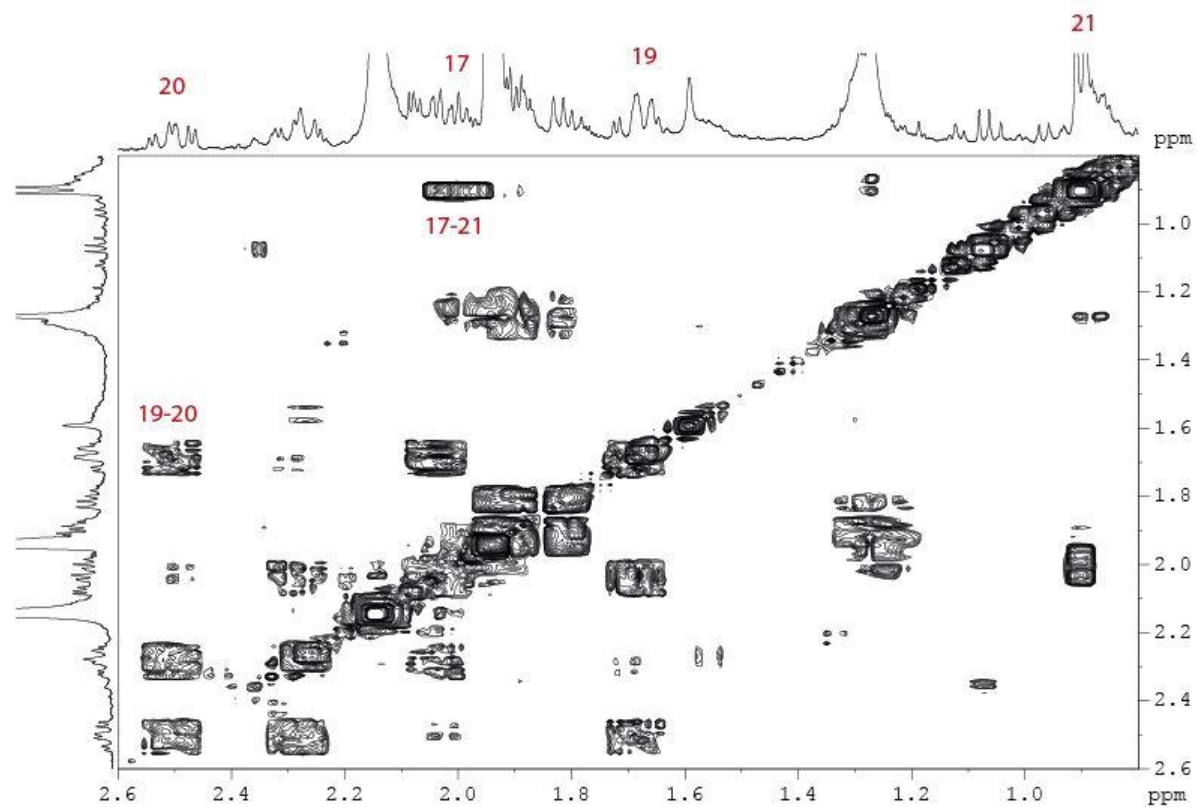
BOND 1 22
 BOND 1 24
 BOND 2 23
 BOND 2 25
 BOND 25 14

SHIX 1 178.1661
 SHIX 2 168.1422
 SHIX 3 144.1747
 SHIX 4 140.0018
 SHIX 5 137.0725
 SHIX 6 136.7485
 SHIX 7 131.3335
 SHIX 8 129.1542
 SHIX 9 125.6966
 SHIX 10 111.9182
 SHIX 11 94.94
 SHIX 12 56.0366
 SHIX 13 54.5377
 SHIX 14 52.8198
 SHIX 15 36.3340
 SHIX 16 36.2434
 SHIX 17 35.3133
 SHIX 18 30.0122
 SHIX 19 29.5683
 SHIX 20 19.4908
 SHIX 21 16.4909

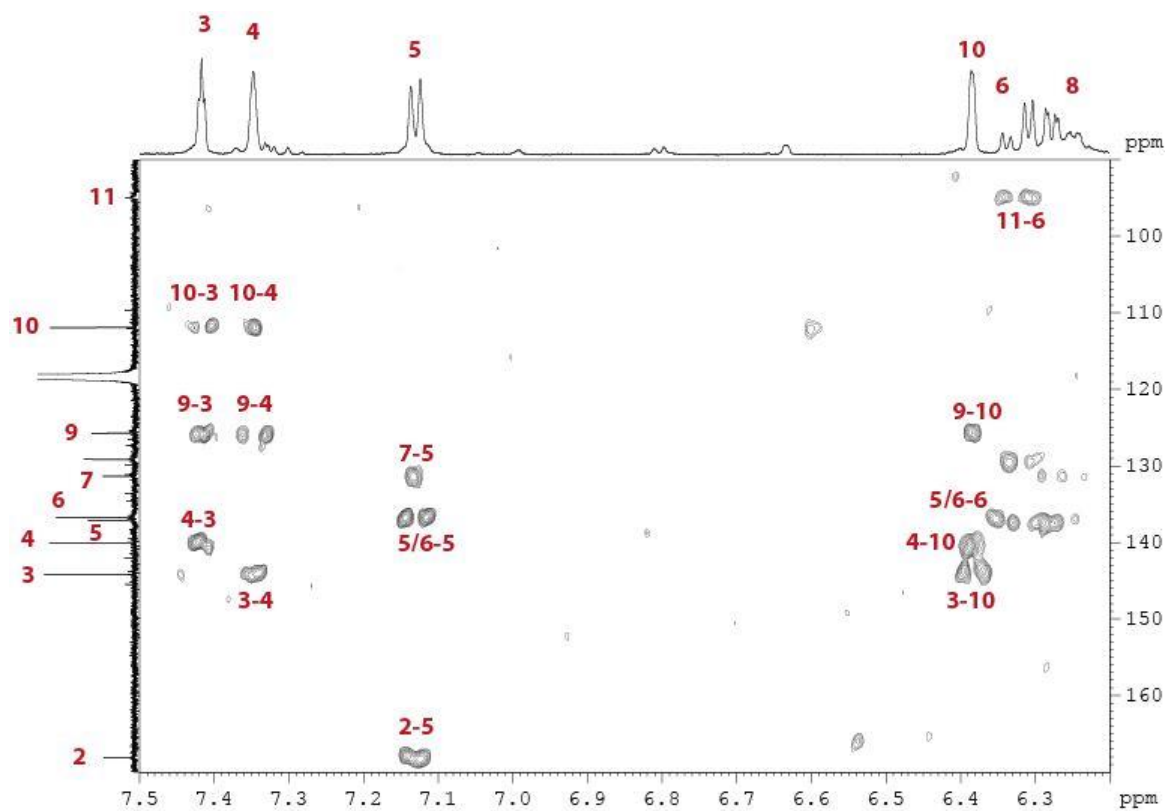
Spectre COSY (zone H déblindés)



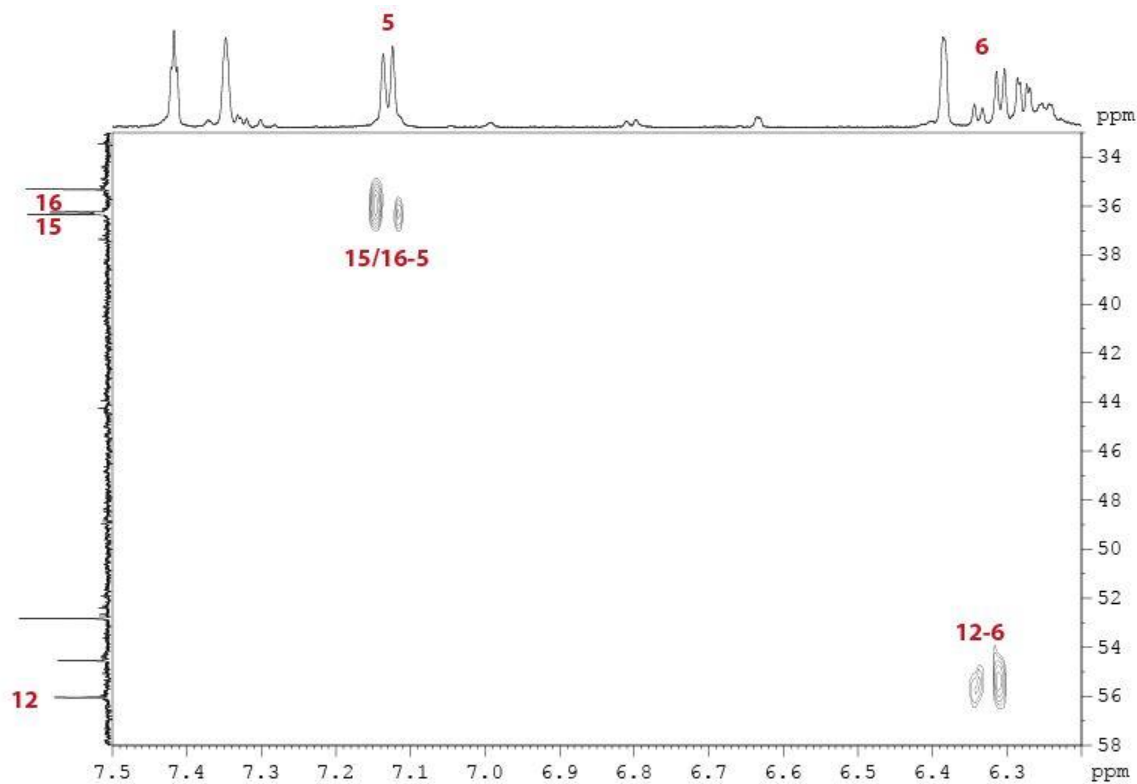
Spectre COSY (zone H blindés)



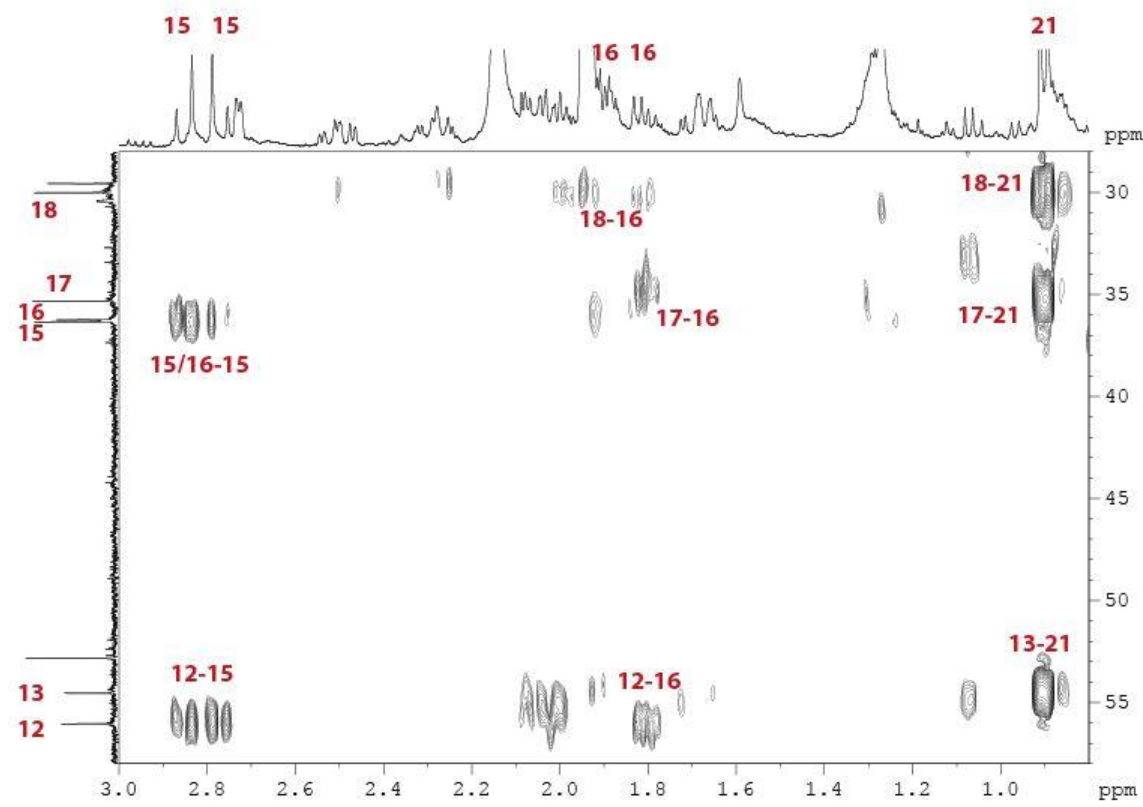
Spectre HMBC (zone ^1H déblindés, ^{13}C déblindés)



Spectre HMBC (zone ^1H déblindés, ^{13}C blindés)

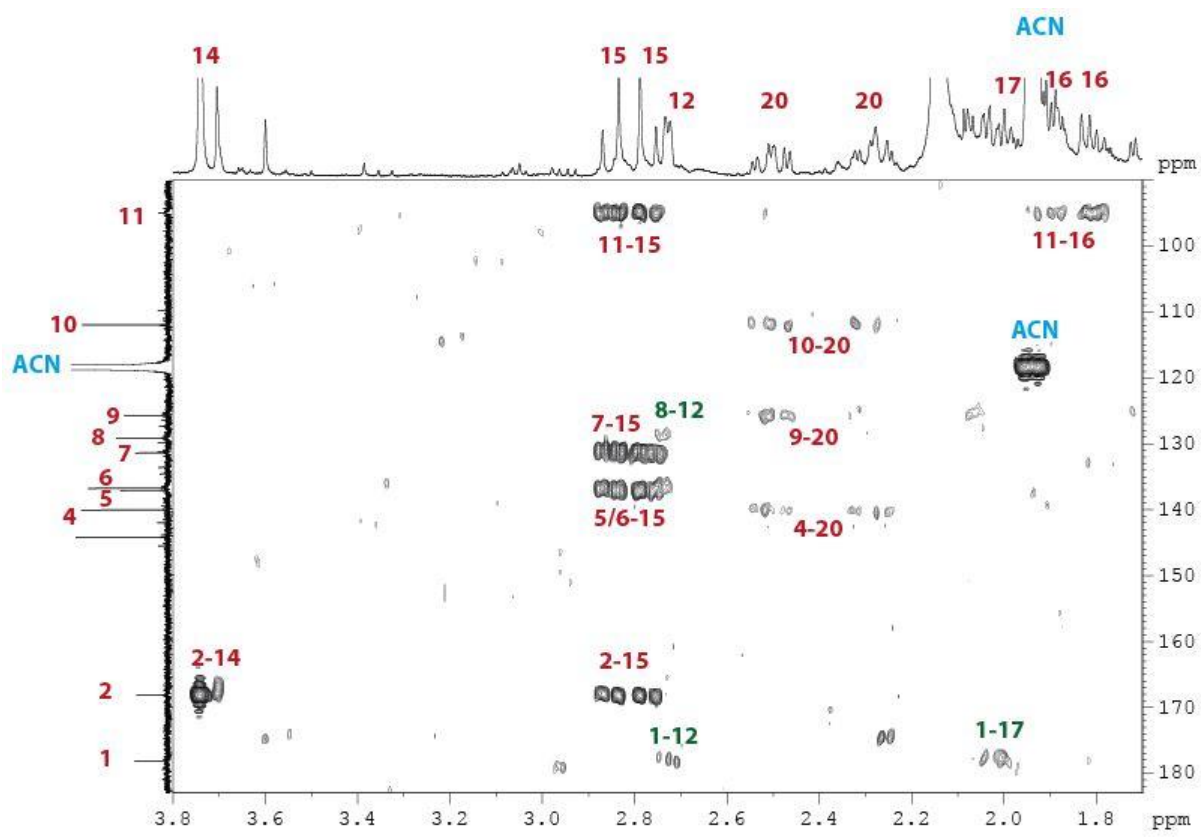


Spectre HMBC (zone ^1H blindés, ^{13}C blindés)





Spectre HMBC (zone ^1H blindés, ^{13}C déblindés)



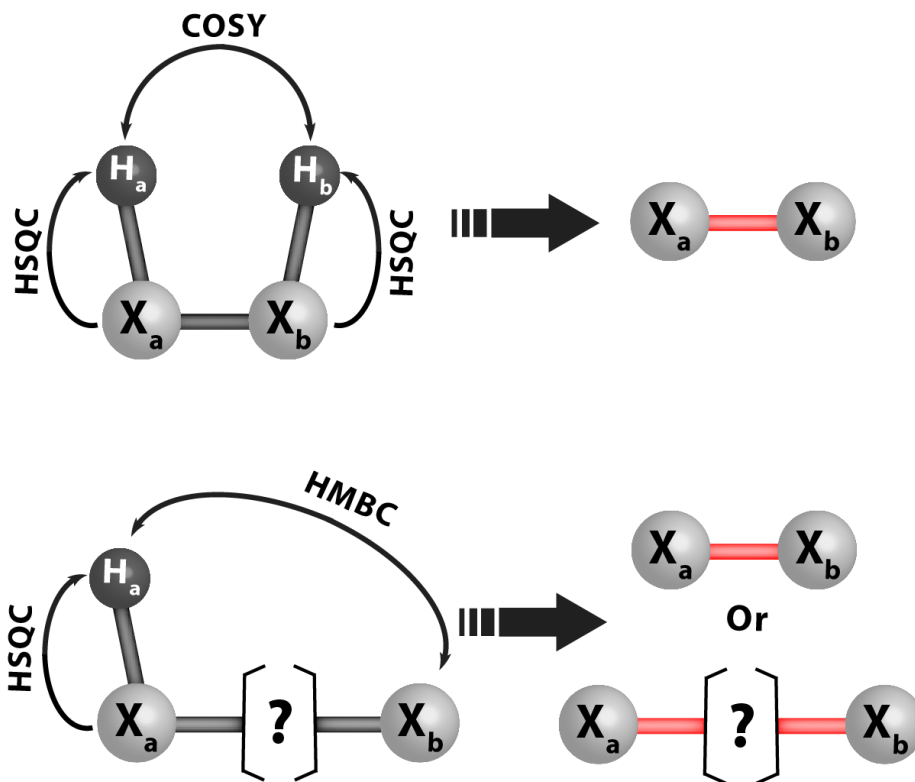


Informations disponibles

HMBC 2 5
 HMBC 2 14
 HMBC 2 15
 HMBC 3 4
 HMBC 3 10
 HMBC 4 3
 HMBC 4 10
 HMBC 4 20
 HMBC 5 6
 HMBC (5 6) 15
 HMBC 7 5
 HMBC 7 15
 HMBC 9 3
 HMBC 9 4
 HMBC 9 10
 HMBC 9 20
 HMBC 10 3
 HMBC 10 4
 HMBC 10 20

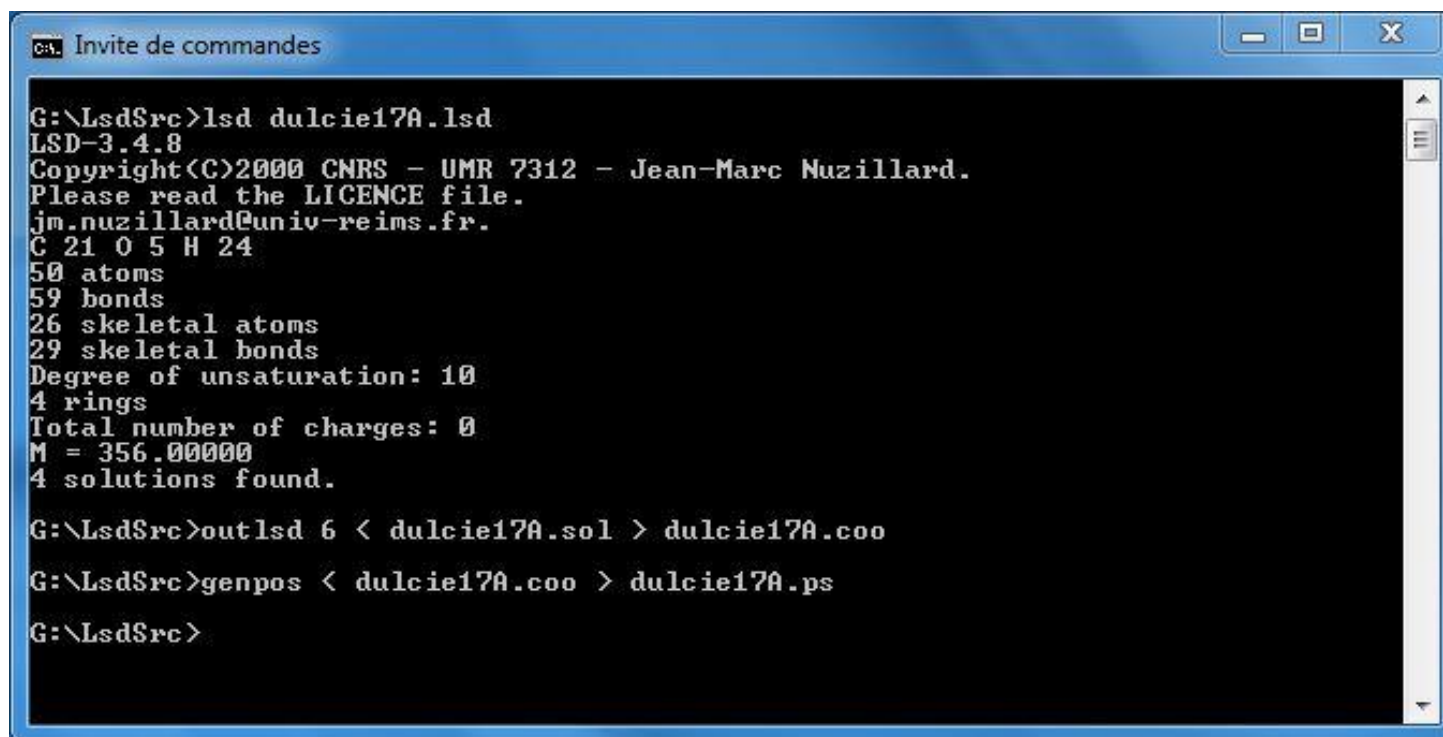
HMBC 11 6
 HMBC 11 15
 HMBC 11 16
 HMBC 12 6
 HMBC 12 15
 HMBC 12 16
 HMBC 13 21
 HMBC (15 16) 5
 HMBC 16 15
 HMBC 17 16
 HMBC 17 21
 HMBC 18 16
 HMBC 18 21

 COSY 5 8
 COSY 8 6
 COSY 6 12
 COSY 19 20
 COSY 17 21



Résolution du problème

- Dans un terminal (Windows, Linux, Mac OSX)

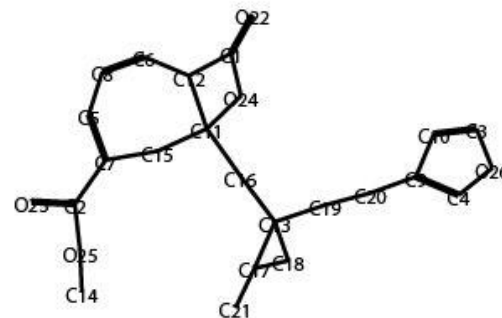
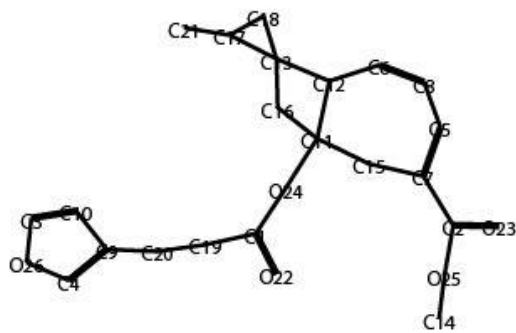
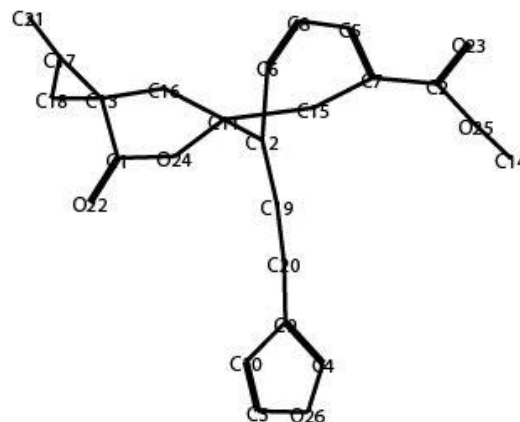
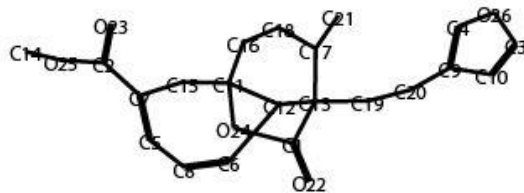


```
GA Invite de commandes

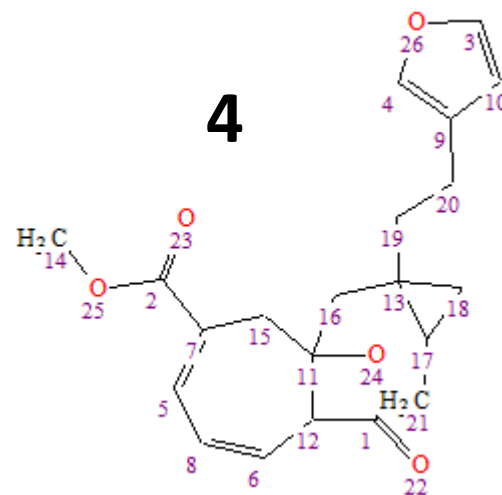
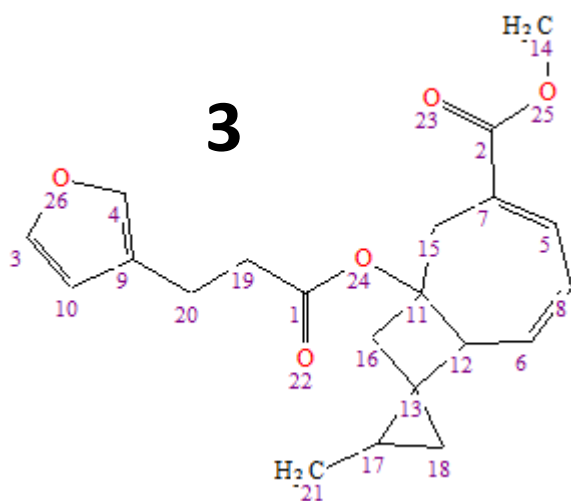
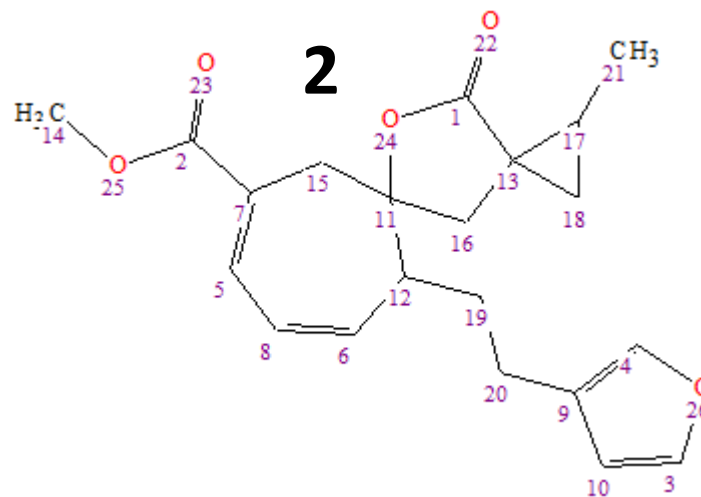
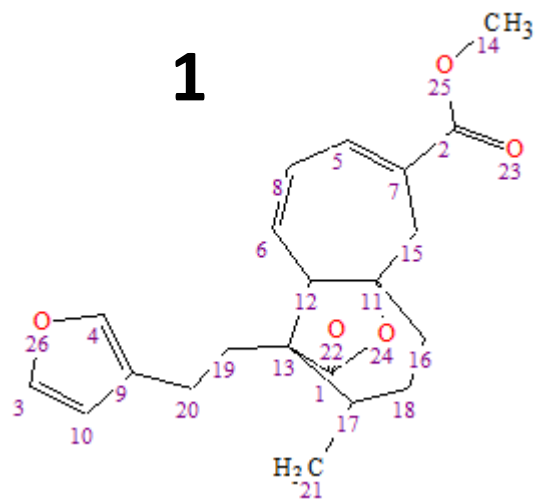
G:\LsdSrc>lsd dulcie17A.lsd
LSD-3.4.8
Copyright(C)2000 CNRS - UMR 7312 - Jean-Marc Nuzillard.
Please read the LICENCE file.
jm.nuzillard@univ-reims.fr.
C 21 0 5 H 24
50 atoms
59 bonds
26 skeletal atoms
29 skeletal bonds
Degree of unsaturation: 10
4 rings
Total number of charges: 0
M = 356.00000
4 solutions found.

G:\LsdSrc>outlsd 6 < dulcie17A.sol > dulcie17A.coo
G:\LsdSrc>genpos < dulcie17A.coo > dulcie17A.ps
G:\LsdSrc>
```


Solutions (outlsd)

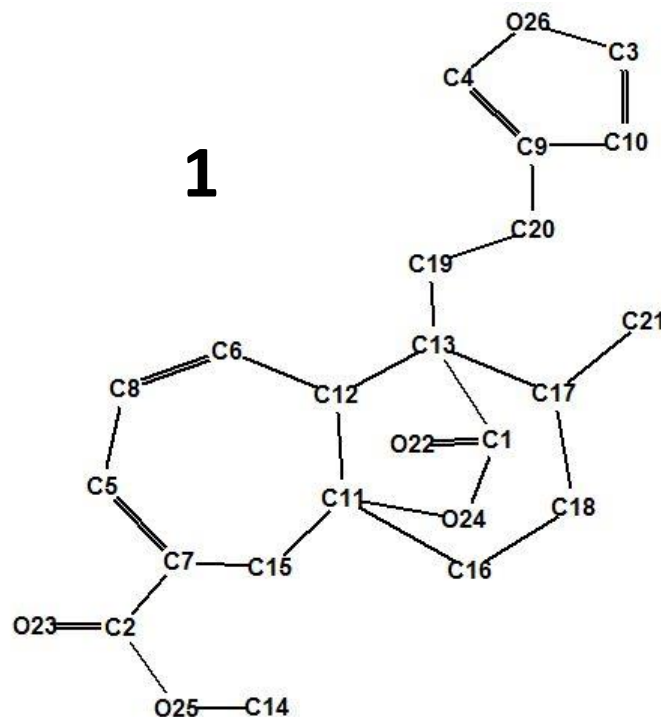


Redrawn solutions (RDKit, EdiSDF)

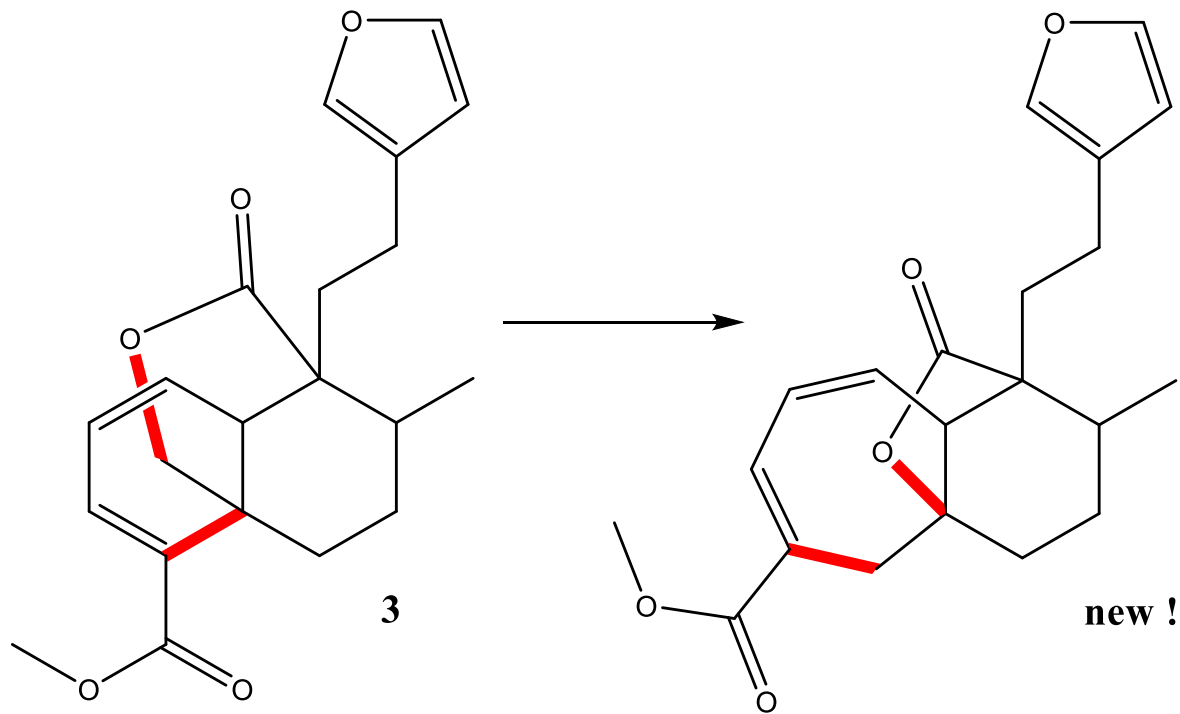


Classer les solutions

- Prédiction des déplacements chimiques par nmrshiftdb2
- Comparaison entre valeurs prédites et expérimentales
- Utilisation automatisée par pyLSD
- PyLSD permet aussi de traiter des problèmes où le statut des atomes est mal défini
- **Cette structure ne possède pas un squelette usuel de diterpène.**



Lien avec le composé 3





MESSAGE À RETENIR

- La base de données acd_lotusv9 au format SDF est disponible sur <https://zenodo.org/record/7124055>
- Le fichier acd_lotusv9.sdf peut être importé comme base de données dans les logiciels de la société ACD/Labs
- Les structures et les déplacements chimiques présents dans acd_lotusv9 sont inclus dans <https://nmrshiftdb.nmr.uni-koeln.de/>
- La validation du processus d'identification des composés connus a été menée sur un ensemble de 58 métabolites spécialisés et publiée <https://doi.org/10.1002/mrc.5386>



MESSAGE À RETENIR

- LOTUS est consultable depuis <https://github.com/lotusnprod/lotus-search>
- LSD est disponible sur <https://nuzillard.github.io/LSD/>
- PyLSD est disponible sur <https://nuzillard.github.io/PyLSD/>

Remerciements

- **CAMEL**

- Dr. Jane Hubert (Société Nat-explore)
- Pr. Jean-Hugues Renault (ICMR, Reims)



- **LSD/pyLSD**

- Dr. Bertrand Plainchont
- Dr. Ritchy Leroy (ICMR, Reims)
- Dr. Vicente de Paulo Emerenciano (U. de São Paulo)

- **nmrshiftdb2**

- Dr. Stefan Kuhn (U. de Tartu, Estonie)

- **ACD/Lotus**

- Dr. Adriano Rutz (ETH, Zurich)
- Dr. Ritchy Leroy (ICMR, Reims)

- **Le CNRS**



- **L'Université de Reims Champagne-Ardenne**



L'équipe "Substances Naturelles" de l'ICMR

