

TRATAMIENTO DE DATOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN LÍNEA: COMPARTIR LA INFORMACIÓN

Andrés Mauricio Castillo Robles¹, Luc Patiny², Julien Wist¹

¹Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

²Section of Chemistry and Chemical Engineering, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1015, Lausanne, Switzerland

Resumen

La creación de bases de datos con gran cantidad de espectros RMN permite estudiar la relación entre espectro y estructura molecular y así predecir la estructura de una molécula desconocida a partir de su espectro, como lo hace un investigador experimentado. Presentamos aquí una herramienta virtual que permite compartir más fácilmente los espectros RMN.

Palabras Claves Resonancia Magnética Nuclear; espectro, base de datos; predicción de espectros

Abstract

The creation of databases containing a large number of NMR spectra enables the study of the correlation between spectra and molecular structures and therefore permits to predict the structure of an unknown compound based on its spectrum, as an experimented scientist can do. Here a virtual tool is presented that permit to share assigned spectra easily.

Keywords Nuclear Magnetic Resonance; spectra; database; spectra calculation

Introducción

Muchos historiadores y científicos hoy consideran que la ciencia moderna comenzó cuando un científico francés, Lavoisier, reportó sus primeras medidas. El dato experimental es entonces el pilar de la ciencia, pues permite establecer la existencia de un fenómeno cuando varios investigadores de forma independiente obtienen el mismo resultado. Por esto, los científicos han tenido que buscar a lo largo de la historia maneras de organizar y compartir esta información. Sin embargo existen otras razones para compartir y organizar la información. Por ejemplo, conocer el punto de ebullición de un compuesto orgánico permite distinguirlo de otros. Pero, conocer el punto de ebullición de una gran cantidad de compuestos permite concluir que estos aumentan con el peso molecular, y obtener así un

método para estimar el tamaño de una molécula desconocida.

Esta segunda razón es la que motiva nuestro trabajo. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son, al igual que los puntos de ebullición, unas huellas digitales que permiten la identificación de un compuesto. Se pueden obtener varios espectros RMN diferentes para un solo compuesto, cada uno con información diferente sobre los diferentes átomos que conforman la molécula, de forma que un espectro contará algo sobre los protones, mientras otros nos dirán algo sobre nitrógenos y finalmente otros nos dirán como están relacionados los protones con los nitrógenos, es decir que protones tiene un nitrógeno como vecino. La cantidad de información así obtenida es grande, pues para cada núcleo corresponde en un espectro una señal con una posición y una intensidad. Por esta razón la identificación de un compuesto por RMN (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2008; ChemGate Willey-VCH, 2005) es mucho más confiable que cuando se usa su punto de ebullición, y el conocimiento de grandes cantidades de espectros de RMN debe permitir obtener no solamente una idea del tamaño de una molécula desconocida sino su estructura misma, sin tener que hacer cálculos complejos (ACD Labs, 1996; Modgraph NMR Predict, 2008; NMRShiftDB Project, 2002).

Hoy no cabe duda que internet representa la mejor alternativa para compartir información de carácter científico. Aquí presentamos nuestro aporte para crear una herramienta virtual en línea completa que permita hoy compartir espectros y mañana compararlos con una base de datos.

¿Porqué una herramienta completa y no una base de datos?

Generalmente cada espectrometro de RMN esta acompañado de su programa que permite obtener y manipular espectros y exportarlos en un formato estándar JCAMP-DX (Davies y Lampen, 1993). Un usuario puede entonces decidir compartir su espectro, subirlo a una base de datos, y relacionarlo con una estructura, esto sin embargo depende de su buena voluntad. La creación de bases de datos de gran tamaño no puede depender del voluntarismo de los científicos, por consiguiente tenemos que ofrecer una herramienta completamente en línea, capaz de reemplazar los distintos programas utilizados desde la

obtención de los datos hasta su publicación que permita compartir fácilmente los espectros una vez publicados.

¿Qué es un espectro de RMN?

Un espectro representa la manera como la luz interactúa con la materia, es decir representa una intensidad en función de la energía de los fotones. En el caso de la RMN, los pasos a seguir desde la obtención de los datos experimentales hasta obtener un espectro legible son complejos, y forman lo que denominamos tratamiento de datos. Después de haber obtenido el espectro se requiere asignar a cada señal un núcleo de la molécula estudiada y si es necesario estimar las distancias entre los núcleos (requiere experimentos específicos adicionales), labor que requiere de una persona experimentada para conseguir resultados satisfactorios.

RESULTADOS

Importación Nuestra propuesta de herramienta integral empieza con un programa insertado en el espectrometro que permite subir automáticamente a un servidor los datos a la cuenta del usuario, una vez terminado un experimento. Para importaciones múltiples de experimentos ya antiguos, un convertidor programado en Java, nmrCamp (DARMN – NMRLab, 2006), permite crear archivos JCAMP-DX a partir de una carpeta que contiene los datos originales del espectrometro. Luego un programa permite subir al servidor múltiples archivos JCAMP-DX y ubicarlos en la base de datos para un usuario específico.

Base de datos local Una interfaz (mynmrdb, 2008) programada en html y javascript (Figura 1) permite luego al usuario identificarse y visualizar los experimentos que ha analizado (por RMN o por otra técnica) y agregarle la información que desea, nombre, estructura, otros espectros asociados, archivo pdf, etc. Un motor de búsqueda permite buscar la información por distintos campos de manera rápida. Los datos estarán organizados, para Colombia, en una base de datos MySQL local, en un servidor ubicado en la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Date	Ref.	Batch	lupac	Structure	NMR	KW	Param.
18 Jul 2008 12:35	loperamide		Loperamide	<chem>C1CN(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)CC5=CC=CC=C5</chem>	Nuc. ^1H Solvent DMSO Exp. cosygqf Jcamp		RN 53179-11-6
18 Jul 2008 12:35	CC60423		ethyl 2-(4-methylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)benzoate	<chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2</chem>	Nuc. ^1H Solvent CDCl_3 Exp. zg30 Jcamp		RN 912569-5-85
18 Jul 2008 12:35	CC13726		pentafluorophenyl 2-pyrid-3-yl-1,3-thiazole-4-carboxylate	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6</chem>	Nuc. ^1H Solvent CDCl_3 Exp. zg30 Jcamp		RN 906352-5-87

Figura 1. Impresión de pantalla de la base de datos local (mynmrdb, 2008).

Tratamiento y manipulación de datos Finalmente con un solo click se llama el applet Java ComparatorA (Figura 2) que permite tratar los datos, visualizar los espectros, dibujar una estructura, asignar las señales directamente en el applet y exportar los resultados ya formateados para publicar.

El applet permite en este punto realizar filtros digitales, rotación de puntos (circular shift), agregar ceros al final de los espectros, apodizar la señal usando las funciones usuales (Exponenciales, Gaussianas, Sinusoides), realizar la transformada de Fourier, aplicar corrección de línea base manualmente o de forma automática y corregir la fase del espectro de forma manual o automática. El applet puede manipular espectros de cualquier dimensión. Un lenguaje (DARMN – NMRLab, 2006) basado en javascript accede a las clases de tratamiento de datos, lo que permite escribir fácilmente programas para ejecutar tareas específicas y repetitivas. Estos programas pueden ser ejecutados directamente como líneas de comando en sistemas de explotación de tipo UNIX.

En cuanto a la asignación de espectros, el applet permite dibujar una molécula directamente, identificar las señales manualmente o automáticamente (peak picking), obtener sus intensidades (áreas o volúmenes, según la dimensión del experimento). Se pueden efectuar

las operaciones básicas de una plataforma gráfica, acercar, mover, superponer espectros, etc.

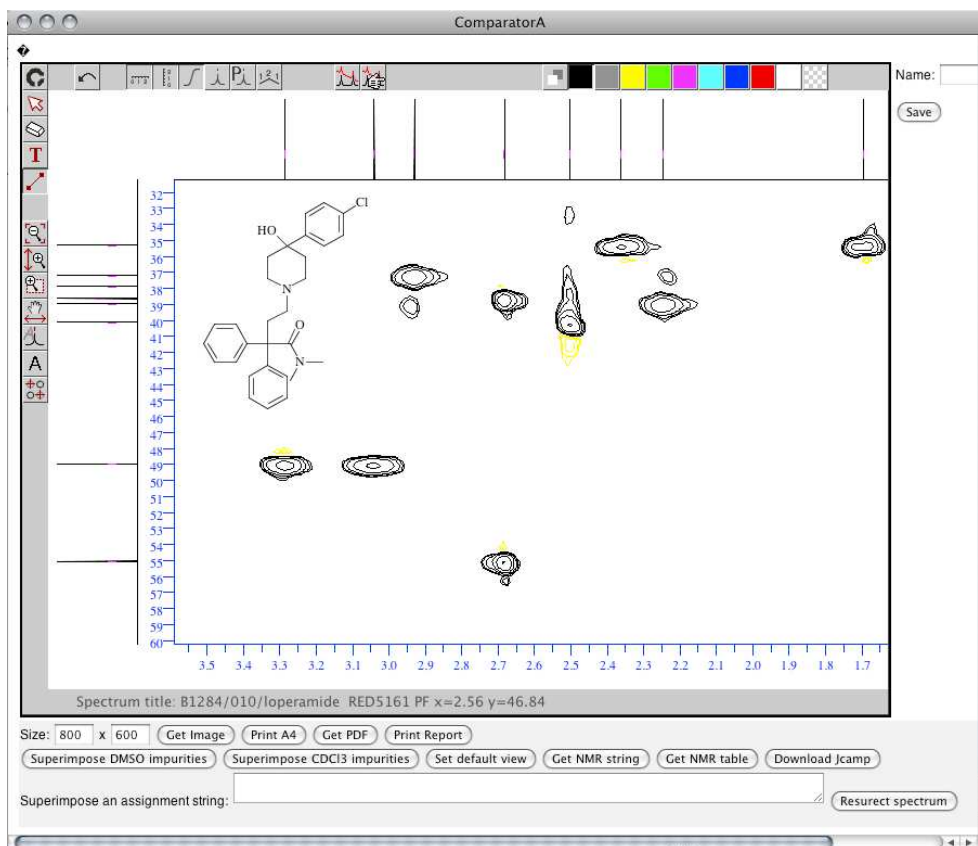


Figura 2. Impresión de pantalla del applet Java (mynmrdb, 2008) durante la asignación de un espectro HSQC.

DISCUSIÓN

Hemos desarrollado una herramienta poderosa que permite reemplazar los pasos tradicionales para el tratamiento de datos RMN y sus programas por una sola plataforma de uso libre. En este momento la aplicación provee al usuario de todas las opciones de procesamiento que ofrecen los programas comerciales ya existentes para la manipulación de espectros, con el valor agregado de que siempre tendrá sus experimentos a disposición de forma ordenada y segura ya que se encuentran en el servidor central, donde además podrá compartirlos y compararlos con el resto de la comunidad, en una base de datos global, si así lo desea con solo hacer un click. En miras de extender nuestro cubrimiento a toda la comunidad científica del mundo, una base de datos global programada con MySQL y

accesible desde todo el mundo será puesta a funcionar en Lausanne, Suiza próximamente.

Trabajar en línea implica un cierto número de retos en cuanto a la velocidad de ejecución del programa y en este sentido, aún se requiere de un gran esfuerzo de nuestra parte para resolver este problema. La velocidad de la red que lastimosamente no controlamos tiene consecuencias directas sobre el desempeño de nuestra plataforma y es en este momento el obstáculo más grande para su difusión en países como Colombia. Finalmente el esfuerzo hecho para organizar espectros de RMN aplica también a cualquier categoría de espectroscopia, en principio (UV-vis, FTIR), por tanto nuestra herramienta soporta ya todos los tipos de espectros que son usados por la comunidad científica en este momento.

REFERENCIAS

ACD Labs. (1996). Predicting NMR Spectra. Retrieved July, 2008, from

http://www.acdlabs.com/products/spec_lab/predict_nmr/

ChemGate Wiley-VCH. (2005). Chemgate Spectroscopy Search Engine. Retrieved July

2008, from <http://chemgate.emolecules.com/>

DARMN – NMRLab. (2006). NMRLab. Retrieved July, 2008, from <http://www.nmrlab.org>

Davies, A. N. y Lampen, P. (1993). JCAMP-DX for NMR. *Applied Spectroscopy*, 47, 1093-1099

Modgraph NMR Predict. (2008). NMR Prediction. Retrieved July, 2008, from

http://www.modgraph.co.uk/product_nmr.htm

mynmrdb. (2008). Mynmrdb.org. Retrieved July, 2008, from <http://www.mynmrdb.org>

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). (2008).

AIST:RIO-DB Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. Retrieved July, 2008 from http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng

NMRShiftDB Project. (2002). NMRShiftDB – open nmr database on the web. Retrieved July,

2008, from <http://nmrshiftdb.ice.mpg.de/>