

## INDICE DE CONTENIDO

PORTADA .....	1
DIRECTOR Y COMISIÓN EVALUADORA .....	1
RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
AGRADECIMIENTOS .....	4
ÍNDICE GENERAL .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	8
ÍNDICE DE TABLAS .....	10
LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
1.1- Problema identificado .....	14
1.1.1- Intoxicación por organofosforados.....	14
1.1.2- Iones orgánicos como interferentes en procesos industriales.....	15
1.1.3- Contaminación de vino y whisky con los haloanisoles TBA y TCA.....	15
1.1.4- Problemas sensoriales en vinos causada por polifenoles.....	17
1.2- Desarrollo científico/tecnológico alcanzado en el ámbito del problema.....	17
1.3- Novedad, relevancia e impacto de la tesis.....	20
<b>CAPÍTULO II: HIPOTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
2.1- Hipótesis .....	22
2.2- Objetivos .....	22
2.2.1- Objetivo general .....	22
2.2.2- Objetivos específicos .....	22
<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y METODOLOGIAS .....</b>	<b>23</b>
3.1- Sección de desarrollo informático y química computacional .....	24
3.1.1- Desarrollo de servicio web y Pipeline de química computacional.....	24
3.1.1.1- Hardware y software utilizados .....	24
3.1.1.2- Diseño de servicios web.....	24
3.1.1.3- Diseño y modelo de interacciones del Pipeline de distribución de cálculos.....	25
3.1.1.4- Módulo de base de datos.....	28
3.1.2- Metodología de diseño racional y estudios de química computacional.....	31
3.1.2.1- Construcción de los compuestos target y monómeros.....	31
3.1.2.2- Calculo de energía de interacción de los complejos polímero-target..	31
3.1.2.3- Metodología de diseño racional de polímeros.....	31

	3.1.2.3.1- Diseño de polímeros dendríticos de Poliamidoamina.....	32
	3.1.2.3.1- Diseño de polímeros lineales y partículas poliméricas.....	32
	3.1.2.4- Metodología y software para estudios Simulación de DM.....	33
	3.1.2.4.1- Diseño de sistemas PAMAM-G4 funcionalizados para estudios de SDM con organofosforados.....	33
	3.1.2.4.2- Diseño de sistemas PAMAM-G0 funcionalizados para estudios de SDM con iones orgánicos.....	34
	3.1.2.4.3. Diseño de sistemas PAMAM-G4-OH funcionalizados para estudios de SDM en interfase tolueno-agua.....	35
	3.1.2.4.4. Diseño de sistemas PANI-Haloanisoles para estudios de SDM.....	36
	3.2- Sección experimental .....	37
	3.2.1- Materiales y equipamiento experimental .....	37
	3.2.1.1- Materiales y equipamientos para estudio entre PAMAM funcionalizado y metamidofos.....	37
	3.2.1.2- Materiales y equipamientos para estudio entre PANI y haloanisoles...	37
	3.2.2- Ensayos de afinidad y métodos cromatográficos .....	37
	3.2.2.1- Metodología de ensayos de afinidad entre PAMAM funcionalizado y metamidofos .....	37
	3.2.2.2- Metodología de ensayos de afinidad entre PANI y haloanisoles.....	37
	3.2.2.2.1. Absorción de TCA y TBA por materiales a base de PANI en una solución de metanol.....	38
	3.2.2.2.2. Afinidad de materiales a base de Polianilina hacia TCA y TBA en whisky.....	39
	3.2.2.2.3. Condiciones para análisis por GC-MS.....	39
	<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
	4.1- Servicio web del Pipeline computacional para cálculo de energías de interacción.....	41
	4.1.1- Plataforma o interfaz web principal.....	41
	4.1.2- Formulario de entrada y monitoreo de trabajos .....	41
	4.1.3- interfaz de resultados: histogramas, tablas y almacenamiento de trabajos.....	46
	4.2- Diseño racional de polímeros, targets y caracterización de las energías de interacción polímero-target .....	50
	4.2.1- Diseño y construcción de los modelos moleculares 3D de los targets.....	50
	4.2.2- Diseño y estudio de polímeros dendríticos de PAMAM-NH2 G4 para nano-detoxificación de agentes organofosforados .....	52
	4.2.2.1- Diseño de polímeros dendríticos de PAMAM G4 y G5.....	52
	4.2.2.2- Estudios de afinidad mediante energías interacción PAMAM-MMP....	53
	4.2.3- Diseño y estudio de derivados de polímeros dendríticos de PAMAM-NH2	

	G0 para retención de iones orgánicos en procesos agroindustriales.....	54
	4.2.3.1- Diseño de polímeros dendríticos de PAMAM-G0.....	54
	4.2.3.2- Estudios de afinidad mediante energías interacción PAMAM-iones orgánicos .....	55
	4.2.4- Polímeros de PVPP para retención de polifenoles presentes en matrices de vino.....	58
	4.2.4.1- Estudios de afinidad mediante energías interacción monómero-polifenol .....	48
	4.2.5- Polímeros de PVPP y P-NIOA para retención selectiva de resveratrol y de polifenoles presentes en matrices de vino .....	60
	4.2.5.1- Estudios de afinidad mediante energías interacción entre PVPP, P-NIOA y polifenoles .....	60
	4.2.6- Polímeros de melamina-glioxal para captura de glifosato desde medio acuoso .....	62
	4.2.6.1- Estudios de afinidad mediante energías interacción entre melamina-glioxal y glifosato.....	62
	4.3- Estudios híbridos <i>in-silico</i> /experimental para evaluar la afinidad de los polímeros diseñados por los targets de interés industrial .....	63
	4.3.1- Captura de organofosforados: Metamidofos (MMP) y Azinfos-metil (AZM) usando dendrímeros de PAMAM-NH2 G4 funcionalizados con asparagina.....	63
	4.3.1.1- Estudios de afinidad experimental polímero-organofosforado mediante HPLC.....	63
	4.3.1.2- Estudios de PAMAM-organofosforado mediante simulación de dinámica molecular.....	64
	4.3.2- Caracterización del comportamiento de polímeros dendríticos de PAMAM-OH G4 funcionalizados policaprolactona en una interfase tolueno-agua. ....	67
	4.3.2.1- Diseño de polímeros de PAMAM-G4-OH y PAMAM-G4-OH-PCL.....	67
	4.3.2.2- Caracterización estructural de los PAMAM-G4 en la interfase mediante estudios de SMD.....	68
	4.3.3- Retención de los haloanisoles: TBA y TCA presentes en matrices de whisky de etiqueta roja usando polímeros de PANI.....	71
	4.3.3.1- Estudios de afinidad experimental PANI-haloanisol en solución de metanol y whisky.....	71
	4.3.3.2- Diseño de partículas poliméricas de PANI-EB y PANI-ES.....	72
	4.3.3.3- Estudios de interacción PANI-haloanisoles mediante simulación de dinámica molecular.....	72
	4.3.3.4- Estudios de energía de interacción PANI-haloanisoles.....	74
	<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES</b> .....	77
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	80

ANEXOS .....	84
Anexo 1. Poster en congreso internacional (2015).....	84
Anexo 2. Poster en congreso internacional (2015).....	85
Anexo 3. Portada en revista científica (2015) .....	86
Anexo 4. Publicación científica (2015) .....	87
Anexo 5. Publicación científica (2015) .....	88
Anexo 6. Publicación científica (2016) .....	89
Anexo 7. Publicación científica (2016) .....	90

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.3.1.</b> Estructura química de haloanisoles contaminantes de vinos y whisky.....	17
<b>Figura 3.1.1.2.1.</b> Diseño del diagrama de actores y componentes del servicio web.....	25
<b>Figura 3.1.1.3.1.</b> Diagrama de flujo y programas asociados con el funcionamiento del Pipeline de energías de interacción.....	26
<b>Figura 3.1.1.4.1.</b> Modelo relacional de la base de datos para el Pipeline.....	28
<b>Figura 3.1.2.3.1.</b> Esquema de ejecución de Pipeline SADDP.....	32
<b>Figura 3.1.2.3.1.</b> Esquema de Pipeline para generar cadenas y partículas poliméricas.....	33
<b>Figura 3.1.2.4.1.1.</b> Los modelos PAMAMG4-Asn en una caja que contiene moléculas de agua, iones Cl <sup>-</sup> y las 50 moléculas de MMP y AZM.....	33
<b>Figura 3.1.2.4.2.1.</b> Los modelos PAMAMG0 en una caja que contiene moléculas de agua, 20 moléculas de lactato y 10 de citrato.....	34
<b>Figura 3.1.2.4.3.1.</b> Los modelos de sistemas de PAMAM-G4-OH-PCL y PAMAM-G4-OH en cajas que contiene una interfase de solvente tolueno-agua.....	35
<b>Figura 3.1.2.4.4.1.</b> a) Estructura de PANI, PANI-ES y PANI-EB, b) modelos de sistemas de PANI-EB y PANI-ES insertos en una caja de agua y metanol, junto con 20 moléculas de TCA y TBA.....	36
<b>Figura 4.1.1.1.</b> Interfaz web de servicio.....	41
<b>Figura 4.1.2.1.</b> Formulario de entrada para indicar los parámetros del servicio de cálculo de energías de interacción.....	42
<b>Figura 4.1.2.2.</b> Tabla periódica con de los elementos químicos permitidos por PM6 y PM7.....	44
<b>Figura 4.1.2.3.</b> El seguimiento del avance para cada procesador asignado al trabajo en ejecución puede realizarse de dos formas: texto o gráfico.....	45
<b>Figura 4.1.2.4.</b> Se muestra la ejecución del demonio daemon.pl en un servidor de 12 procesadores. Se puede apreciar la carpeta temporal creada por el script además de la distribución de los cálculos en los core de la máquina.....	46

<b>Figura 4.1.3.1.</b> Plataforma de visualización de resultados con histogramas y tablas de energías de interacción.....	47
<b>Figura 4.1.3.1.</b> Plataforma de visualización de resultados con histogramas y tablas de energías de interacción.....	48
<b>Figura 4.2.2.1.1.</b> Modelos moleculares 3D de los dendrímeros diseñados de PAMAM G4 y G5.....	53
<b>Figura 4.2.3.1.1.</b> Modelos moleculares 3D de los dendrímeros diseñados de PAMAM-G0.....	55
<b>Figura 4.2.3.2.1.</b> Correlación teórico-experimental entre el porcentaje de captura y las energías de interacción de los sistemas a) PAMAM-G0-Lactato y b) PAMAM-G0-Citrato.....	56
<b>Figura 4.2.3.2.2.</b> RDF entre átomos de oxígeno carboxilato de citrato y lactato en función de los átomos de nitrógeno (protonados y no protonados) de los dendrímeros 1 y 5.....	56
<b>Figura 4.2.3.2.1.</b> Interacciones observadas entre el dendrímero 5 con a) Lactato y b) Citrato, entre el dendrímero 1 con c) Lactato y d) Citrato.....	57
<b>Figura 4.2.4.1.1.</b> Correlación teórico-experimental entre el porcentaje absorción y las energías de interacción de los sistemas PVPP-polifenol a pH ácido y neutro.....	59
<b>Figura 4.2.4.1.2.</b> Distribución espacial de las 100 conformación de baja energía para los complejos monómero-polifenol obtenidos a pH ácido y neutro.....	59
<b>Figura 4.2.5.1.3.</b> Distribución espacial de las 100 conformaciones de baja energía de resveratrol alrededor de los polímeros: a) PVPP y b) P-NIOA. En c) se incluye el HOMO y LUMO de resveratrol.....	61
<b>Figura 4.2.5.1.1.</b> a) Estructura química del glifosato a pH 5.0, b) representación esquemática de las interacciones anion- $\pi$ , c) las estructuras mayoritarias de la resina melamina glioxal y d) la distribución espacial de las conformaciones de baja energía para los complejos MG2-glifosato, MG3-glifosato y MG4-glifosato.....	62
<b>Figura 4.3.1.1.1</b> a) Porcentaje de adsorción de MMP por los PAMAM funcionalizados obtenidos con HPLC, b) correlación teórico-experimental entre el porcentaje de absorción y las energías de interacción.....	63
<b>Figura 4.3.1.1.2.</b> Representación de la interacción entre MMP y G4-Asn que indica la función de enlace de hidrógeno en la captura.....	64
<b>Figura 4.3.1.2.1.</b> Energía de vdW calculada para los sistemas PAMAM-organofosforado.....	65
<b>Figura 4.3.1.2.2.</b> Radio de giro para los dos sistemas PAMAMG4-Asn, MMP y AZN.....	65
<b>Figura 4.3.1.2.3.</b> RDF de PAMAMG4-Ans con MMP y AZN.....	66
<b>Figura 4.3.1.2.4.</b> a) Enlaces de hidrogeno intermoleculares entre los sistemas PAMAMG4-Ans con MMP y AZN, b) N° de enlaces de hidrogeno calculados en función del tiempo.....	66
<b>Figura 4.3.1.2.5.</b> N° de moléculas de MMP y AZN a una distancia de 4 Å del PAMAMG4-Ans.....	67

<b>Figura 4.3.2.1.1.</b> Diseño de modelos moleculares 3D de los dendrímeros PAMAM-G4-OH y PAMAM-G4-OH-PCL.....	68
<b>Figura 4.3.2.2.1.</b> Visualización de las trayectorias de los sistemas de PAMAM-G4-OH-PCL y PAMAM-G4-OH en la interfaz agua/tolueno (azul y amarillo, respectivamente) a los 0, 3 y 24 ns de tiempo simulado. En ambos casos, la última imagen representa la estructura de dendrímero extendida por el plano de la interfase.....	69
<b>Figura 4.3.2.2.2.</b> Gráficos comparativos de a) radio de giro y b) SASA obtenidos de las trayectorias PAMAM-OH (líneas amarillas) y PAMAM-OH-PCL (líneas rojas).....	69
<b>Figura 4.3.2.2.3.</b> Esquema para la síntesis de nanopartículas de oro en una interfase tolueno-agua mediada por dendrímeros de PAMAM-G4-OH-PCL. (Figura extraída y modificada del paper de Saldias y col. (2016)).....	70
<b>Figura 4.3.3.1.1.</b> Porcentaje de retención de TCA y TBA por PANI-EB y PANI-ES en a) metanol y b) whisky. ....	71
<b>Figura 4.3.3.2.1.</b> Diseño de las partículas de PANI-EB y PANI-ES.....	72
<b>Figura 4.3.3.3.1.</b> Visualización las interacciones entre los haloanisosles TCA (verde) y TBA (naranja) con los sistemas de PANI-EB (azul) y PANI-ES (verde) en solución de metanol y medio simulado de whisky a los 0 y 15 ns de tiempo simulado.....	73
<b>Figura 4.3.3.3.2.</b> Porcentaje de retención de TCA y TBA por PANI-EB y PANI-ES en a) metanol y b) whisky.....	73
<b>Figura 4.3.3.3.3.</b> a) gráfico del SASA obtenidos de las trayectorias para PANI-EB y ES en metanol y medio simulado de whisky. TBA adherido a las microcavidades formadas en las superficie de los polímeros de PANI en medio simulado de whisky.....	74
<b>Figura 4.3.3.4.1.</b> Localización de los orbitales HOMO y LUMO por B3LYP/6-311+G (d, p) para: a) los monómeros de PANI-EB y PANI-ES, b) PANI-EB semiprotonada y PANI-ES semidesprotonado en whisky y c) 2,4,6-TBA y 2,4,6-TCA.....	75
<b>Figura 4.3.3.4.2.</b> a) Distribución de los orbitales LUMO para PANI-ES y PANI-EB en whisky. b) Distribución espacial de las conformaciones con mejor energía de interacción para los complejos monómero-haloanisol. Las esferas de color representan los centros de masa de TCA (verde) y TBA (naranja).....	76

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1.1.1.</b> Set de targets identificados para estudios con polímeros.....	14
<b>Tabla 1.1.3.1.</b> Preservantes antimanchas sin fenoles clorados.....	16
<b>Tabla 1.2.1.</b> Rellenos de polímeros comerciales para columnas de intercambio iónico.....	18

<b>Tabla 4.2.1.1.</b> Diseño de las estructuras moleculares y optimizadas de los targets identificados para estudios con polímeros.....	50
<b>Tabla 4.2.2.1.1.</b> Detalle de la funcionalización de los dendrímeros de PAMAM.....	52
<b>Tabla 4.2.2.2.1.</b> Energías de interacción calculadas con métodos semiempíricos de mecánica cuántica (Pipeline IECT) .....	54
<b>Tabla 4.2.4.1.1.</b> Energías de interacción calculadas con el Pipeline IECT para los complejos monómero-polifenol a pH ácido y neutro.....	58
<b>Tabla 4.2.5.1.1.</b> Energías de interacción calculadas con el Pipeline IECT y su correlación con la capacidad de captura experimental.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2,4,6-TCA</b>	:	2,4,6-tricoloroanisol
<b>2,4,6-TBA</b>	:	2,4,6-tribromoanisol
<b>OP</b>	:	Organofosforado
<b>PCP</b>	:	Pentaclorofenol
<b>PCP-Na</b>	:	Pentaclorofenato de sodio
<b>2,4,6-TBP</b>	:	2,4,6-tribromofenol
<b>PAMAM</b>	:	Poliamidoamine
<b>PVPP</b>	:	Polivinilpolipirrolidona
<b>AZM</b>	:	Azinfometil
<b>MMP</b>	:	Metamidofos
<b>QM/MM</b>	:	Quantum Mechanics /Molecular Mechanics
<b>G0,G4,G5</b>	:	Generación 0, Generación 4, Generación 5
<b>SQM</b>	:	Semiempirical Quantum Mechanics
<b>http</b>	:	Hypertext Transfer Protocol
<b>HTML</b>	:	HyperText Markup Language
<b>PHP</b>	:	Pre Hypertext -processo
<b>IECT</b>	:	Interaction Energy Calculation Tool

<b>GPM</b>	:	Generator of pair molecular
<b><math>\Delta E</math></b>	:	Energía de interacción
<b>IECT</b>	:	Interaction Energy Calculation Tool
<b>SADDP</b>	:	Sistema Automatizado para el Diseño de Dendrímeros de PAMAM
<b>SDM</b>	:	Simulación de dinámica molecular
<b>VMD</b>	:	Visual Molecular Dynamics
<b>RDF</b>	:	Radial distribution function
<b>PCL</b>	:	Poli-( $\epsilon$ -caprolactona)
<b>OPLS</b>	:	Optimized Potentials for Liquid Simulations
<b>PANI-EB</b>	:	Polyaniline Emeraldine Base
<b>PANI-ES</b>	:	Polyaniline Emeraldine Salt
<b>SASA</b>	:	Solvent-accessible surface area
<b>ns</b>	:	Nanosecond
<b>HPLC</b>	:	High-performance liquid chromatography
<b>GC-MS</b>	:	Gas chromatography mass spectrometry
<b>vDW</b>	:	van der Waals
<b>P-NIOA</b>	:	Poly(N-(3-(N- isobutyrylisobutyramido)-3-oxopropyl)acrylamide)
<b>HOMO</b>	:	Highest Occupied Molecular
<b>LUMO</b>	:	Lowest unoccupied molecular orbital
<b>MG</b>	:	Melamina-glioxal
<b>Asn</b>	:	Asparagina