

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

*Дизајнирање, физичко-хемијска карактеризација, токсичност и примена нове класе функционализованих јонских течности кандидата **Тот Александра***

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију 18.04.2019., Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Слободан Гацурић, редовни професор ужа научна област: Аналитичка хемија, изабран у звање 09.11.2017. Природно-математички факултет у Новом Саду, председник</p> <p>2. Проф. др Милан Вранеш, ванредни професор ужа научна област: Аналитичка хемија, изабран у звање 01.01.2018. Природно-математички факултет у Новом Саду, ментор</p> <p>3. Проф. др Марија Бештер-Рогач, редовни професор ужа научна област: Физичка хемија, изабрана у звање 28.10.2008. Факултет за хемију и хемијску технологију у Љубљани, члан</p> <p>4. Проф. др Ивана Максимовић, редовни професор ужа научна област: Физиологија и исхрана биљака, изабрана у звање 24.05.2007. Пољопривредни факултет у Новом Саду, члан</p> <p>5. Проф. др Ивона Радовић, редовни професор ужа научна област: Хемијско инжењерство, изабрана у звање 12.12.2018. Технолошко-металуршки факултет у Београду, члан</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Александар, Стевица, Тот</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 08.07.1989., Бачка Паланка, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Природно-математички факултет, Нови Сад, Мастер аналитичке хемије, 2013.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2013, Докторске академске студије хемије</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -----</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -----</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Дизајнирање, физичко-хемијска карактеризација, токсичност и примена нове класе функционализованих јонских течности

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација **Дизајнирање, физичко-хемијска карактеризација, токсичност и примена нове класе функционализованих јонских течности** кандидата **Тот Александра** је написана на српском језику, латиничним писмом, на 227 страна текста А4 формата. Подељена је у 8 поглавља: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Извод, Summary, Литература и Прилог. Рад садржи 73 слике, 27 табеле и 212 литературних навода. На почетку дисертације налазе се захвалница и садржај, а на крају биографија, списак објављених научних радова кандидата и кључна документација на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Увод

У уводу је на једној страни концизно и јасно дато образложење о потребама и циљевима истраживања. Потреба истраживања у области јонских течности образложена је недостацима конвенционалних растварача, чија замена због њихове токсичности представља приоритет зелене хемије. У циљу веће имплементације јонских течности у индустријским, хемијским, агрохемијским и медицинским процесима приоритет је смањење њихове токсичности. На основу образложења изнетих у уводу дефинисани су следећи циљеви докторске дисертације:

– Синтеза јонских течности смањене токсичности коришћењем две различите стратегије: по првој стратегији увођењем кисеоничних група у алкил супституент катјона смањена је токсичност већ постојећих јонских течности, док су другом стратегијом синтетисане јонске течности из биолошки активних компоненти (холина, таурина, биотина, аскорбинске и никотинске киселине). Успешност синтезе је потврђена снимањем ИЦ и НМР спектра.

– Мерење густина, вискозности и електричне проводљивости чистих јонских течности и рачунарске симулације (ДФТ прорачуни и симулације молекулске динамике): на основу добијених резултата дискутована је структурна уређеност јонских течности и интеракције између конститутивних катјона и анијона.

– Испитивање разблажених водених раствора новосинтетисаних јонских течности: на основу измерених густина и вискозности, као и резултата рачунарских симулација, испитиван је утицај јона јонских течности на структурну уређеност воде. Из волуметријских података урађено је предвиђање укуса холинијумских јонских течности и експериментални резултати су потврђени теоријски, употребом докинг методе на одговарајућем рецептору. Из измерене електричне проводљивости разблажених раствора имидазолијумових јонских течности функционализованих хидроксилном и етарском групом израчунате су константе асоцијације.

– Испитивање токсичности синтетисаних јонских течности: токсичност имидазолијумових јонских течности, функционализованих кисеоником је испитана на три биљне врсте (пшеница, краставац и јечам), ларве *A. salina* и ћелијске линије MRC-5. Токсиколошка испитивања холинијумских јонских течности урађена су на две врсте ћелија (MRC-5 и H-4-II-E) и четири врсте бактерија (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* и *S. aureus*). На основу добијених експерименталних резултата и израчунатих параметара липофилности ($A\log P$) утврђена је зависност између липофилности и токсичности јонских течности.

Теоријски део

Теоријски део је написан на 45 страна и подељен је у неколико тематских целина. У првој тематској целини се детаљно описује појам јонских течности, њихов развој, стратегије за смањење њихове токсичности, преглед њихових физичко-хемијских својстава и досадашња примена. С обзиром на то да се као циљ докторске дисертације наводи разматрање утицаја јонских течности на структурну уређеност воде у наредној тематској целини детаљно се описује интеракција јонских једињења са водом. Посебна пажња у овој целини посвећена је значају хидратације и структуре воде на биолошку функцију молекула. Следеће две тематске целине представљају теоријску основу за тумачење резултата добијених мерењем густина и електричне проводљивости, као и рачунарских симулација.

У оквиру теоријског дела, кандидат веома вешто користи хетерогену и обимну литературну грађу, коју успешно уклапа у једну целину из које се јасно може сагледати проблематика докторске дисертације.

Експериментални део

У експерименталном делу који садржи 17 страна, поред основних података о испитиваним једињењима, детаљно су описане примењене експерименталне методе, услови експерименталног рада, као и начин израчунавања и обраде података. Дате су и основне информације о примењеним софтверским пакетима.

Резултати и дискусија

Поглавље Резултати и дискусија садржи укупно 63 стране и подељено је у четири целине у оквиру којих је уз адекватне слике и табеле дат детаљан опис и јасна дискусија резултата истраживања. Цитирани литературни наводи у овом поглављу су актуелни и поткрепљују дискусију резултата ове дисертације.

У првом делу дат је опис синтезе 15 различитих јонских течности уз одговарајући шематски приказ. Успешност синтезе је потврђена снимањем и асигнирањем ИЦ и НМР спектра.

У другом делу овог поглавља измерене су вискозности, густине и електричне проводљивости имидазолијумових и холинијумских јонских течности које су течне на собној температури. Такође, урађене су рачунарске симулације које су обухватале ДФТ анализу и симулацију молекулске динамике. На основу добијених резултата дискутована је структурна уређеност јонских течности и добијени резултати су корелирани са измереним физичко-хемијским и транспортним параметрима. Утврђено је присуство "самохелатирајућег" ефекта јонских течности функционализованих –ОН групом, који је узрок специфичних физичко-хемијских својстава тих јонских течности.

У трећем делу овог поглавља, измерене су густине и вискозности разблажених водених раствора одабраних јонских течности. На основу добијених резултата израчунате су вредности волуметријских и транспортних параметара при бесконачном разблажењу за хидроксил и етарски функционализоване катјоне. Из добијених резултата дискутован је утицај додатка јонске течности на структурну организацију воде. Анализа је додатно поткрепљена резултатима ДФТ прорачуна и молекулске динамике. Из волуметријских података и на основу докинг анализе урађено је и предвиђање укуса холинијумских јонских течности. За кисеонично функционализоване јонске течности измерене су и електричне проводљивости водених раствора са циљем израчунавања констатни асоцијације.

Четврта целина овог поглавља обухвата приказ токсиколошких испитивања новосинтетисаних јонских течности. Токсичност кисеонично функционализованих јонских течности испитана је према три врсте биљака (пшеница, јечам и краставац), ларвама *A. salina* и ћелијској линији MRC-5. Добијени резултати су корелирани са теоријским прорачунима за липофилност ($AlogP$). Утврђено је да присуство кисеоничних група, поготово хидроксилне, доводи до значајног смањења токсичности имидазолијумових јонских течности. Токсичност холинијумских јонских течности испитана је на две врсте ћелијских линија (MRC-5 и H-4-II-E) и четири врсте бактерија (*E. coli*, *P.aeruginosa*, *L. monocytogenes* и *S. aureus*), при чему је потврђена њихова нетоксичност.

Извод

У овом поглављу, које садржи укупно 2 стране су на јасан и концизан начин сумирани и истакнути најзначајнији резултати докторске дисертације.

Summary

Овај део представља закључак докторске дисертације на енглеском језику и дат је такође на 2 стране.

Литература

Ово поглавље на 17 страна садржи 212 одабраних литературних навода, који у широком распону годишта обухватају све важније референце релевантне за разматрану проблематику, с тим да је највећи део наведених референци новијег годишта укључујући и 2019. годину.

Комисија је детаљном анализом извештаја тестирања на плагијаризам који је добијен применом софтвера *iThenticate* и увидом у докторску дисертацију кандидата, закључила да докторска дисертација кандидата Тот Александра јесте оригинално научно дело без елемената плагијаризма.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у 12 научних радова штампаних у следећим часописима категорије M21:

1. **A. Tot**, M. Vraneš, I. Maksimović, M. Putnik-Delić, M. Daničić, S. Belić, S. Gadžurić, *The effect of imidazolium based ionic liquids on wheat and barley germination and growth: Influence of length and oxygen functionalization of alkyl side chain*, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 147:401-406 (2018) **IF=3,974**
2. **A. Tot**, C. Podlipnik, M. Bešter-Rogač, S. Gadžurić, M. Vraneš, *Influence of oxygen functionalization on physico-chemical properties of imidazolium based ionic liquids – Experimental and computational study*, *Arabian Journal of Chemistry*, DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.12.011 (2018) **IF=4,553**
3. M. Vraneš, **A. Tot**, S. Gadžurić, N. Janković, *What is the taste of vitamin-based ionic liquids?* *J. Mol. Liquids*, 276, 902-909 (2019). **IF=4,513**
4. M. Vraneš, **A. Tot**, S. Papović, D. Četojević-Simin, S. Markov, A. Večićanski, M. Popsavin, S. Gadžurić, *Physicochemical features and toxicity of some vitamin based ionic liquids*, *J. Mol. Liq.* 247:411-424 (2017) **IF=4,513**
5. M. Vraneš, **A. Tot**, S. Jovanović-Šanta, M. Karaman, S. Dožić, K. Tešanović, V. Kojić, Slobodan Gadžurić, *Toxicity reduction of imidazolium-based ionic liquids by the oxygenation of the alkyl substituent*, *RSC Advances*, 6, 96289-96295, (2016). **IF=3,84**
6. T. Trtić-Petrović, A. Dimitrijević, N. Zdošek, J. Đorđević, **A. Tot**, M. Vraneš, S. Gadžurić, *New sample preparation method based on task-specific ionic liquids for extraction and determination of copper in urine and wastewater*, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 410(1):155-166 (2018) **IF=3,431**
7. S. Gadžurić, **A. Tot**, S. Armaković, S. Armaković, J. Panić, B. Jović, M. Vraneš, *Uncommon structure making/breaking behaviour of cholinium taurate in water*, *J. Chem. Thermodyn.* 107, 58-64, (2017), **IF=2,726**
8. S. Armaković, S. Armaković, M. Vraneš, **A. Tot**, S. Gadžurić, *DFT study of 1-butyl-3-methylimidazolium salicylate: a third generation ionic liquid*, *J. Mol. Model*, 21, 246, (2015). **IF=1,867**
9. **A. Tot**, S. Armaković, S. Armaković, S. Gadžurić, M. Vraneš, *Kosmotropism of newly synthesized 1-butyl-3-methylimidazolium taurate ionic liquid: Experimental and computational study*, *J. Chem. Thermodynamics*, 94, 85-95, (2016). **IF=2,679**
10. M. Vraneš, S. Armaković, **A. Tot**, S. Papović, N. Zec, S. Armaković, N. Banić, B. Abramović, S. Gadžurić, *Structuring of water in the new generation ionic liquid – Comparative experimental and theoretical study*, *J. Chem. Thermodynamics*, 93, 164-171, (2016). **IF=2,679**
11. M. Vraneš, **A. Tot**, S. Armaković, S. Armaković, S. Gadžurić, *Structure making properties of 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium chloride ionic liquid*, *J. Chem. Thermodynamics*, 95, 174-179, (2016). **IF=2,679**
12. G. Vastag, A. Shaban, M. Vraneš, **A. Tot**, S. Belić, S. Gadžurić, *Influence of the N-3 alkyl chain length on improving inhibition properties of imidazolium-based ionic liquids on copper corrosion*, *J. Mol. Liquids*, 264:526-533 (2018) **IF=4,513**

Два рада су публикована у часописима категорије M22:

1. **A. Tot**, M. Vraneš, I. Maksimović, M. Putnik-Delić, M. Daničić, S. Gadžurić, *Evaluation of the impact of different alkyl length and type of substituent in imidazolium ionic liquids on cucumber germination, growth and oxidative stress*, *Environmental Science and Pollution Research*, 25(35):35594-35601 (2018) **IF=2,800**
2. S. Armaković, S. Armaković, M. Vraneš, **A. Tot**, S. Gadžurić, *Determination of reactive properties of 1-butyl-3-methylimidazolium taurate ionic liquid employing DFT calculations*, *J Mol Liq*, 222, 796-803 (2016) **IF=2,740**

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у 1 раду у часопису категорије M14:

1. M. Vraneš, **A. Tot**, *New Liquid Components in Formulation of Food Supplements*, In: Zhang S. (ed) *Encyclopedia of Ionic Liquids*, Springer, Singapore, (2019) doi: 10.1007/978-981-10-6739-6_17-1

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У оквиру ове дисертације синтетисано је 15 нових јонских течности смањене токсичности, од чега је 11 на бази имидазоловог катјона и 4 на бази холинијум катјона. Први део рада обухвата детаљни опис синтетског поступка и њена успешност је потврђена снимањем ИЦ и НМР спектра уз адекватну асигнацију. У наставку измерене су густине, вискозности и проводљивости чистих јонских течности, које су биле течне на собној температури. Утврђено је да холинијумске јонске течности имају ниже вискозности од хидроксил и стар функционализованих имидазолијумових јонских течности са хлоридним анјоном. Структурна организација катјона и анјона у чистим јонским течностима анализирана је употребом рачунарских симулација. На основу добијених

результата, потпомогнутим резултатима ДФТ прорачуна и симулација молекуларне динамике, утврђена је појава "самохелатирајућег ефекта" код јонских течности функционализованих ОН групом, односно до појаве додатних интеракција између хлоридног аниона и ОН групе са алкил ланца. Овакав резултат је директно одговоран за формирање различитих слојева у структури тих јонских течности који условљавају њихово течно агрегатно стање и специфична физичко-хемијска својства.

У другом делу ове дисертације измерене су густине и вискозности разблажених водених раствора новосинтетисаних јонских течности и дискутован је ефекат додатка јонске течности на уређеност воде. На основу израчунате експанзибилности, *Hepler*-овог коефицијента, *B* коефицијента *Jones-Dole*-ове једначине и резултата рачунарских симулација утврђено је да све јонске течности, осим холинијум таурата имају изражен *structure making* ефекат. Из добијених резултата, уочавају се сличне *structure making* тенденције и холинијумских и имидазолијумових јонских течности. Најизраженији *structure making* ефекат показала је имидазолијумова јонска течност функционализована етарском групом. Ова појава је објашњена појавом хидрофобне хидратације алкил супституента, која је додатно потврђена из радијалне дистрибутивне функције (RDF). Уочено неуобичајено понашање холинијум таурата објашњено је детаљнијом рачунарском анализом. Утврђене су значајне промене у његовој структури услед промене температуре, као последица слабљења катјон-анион интеракција. На нижим температурама, хидрофобни делови јонске течности су изложени дејству воде, условљавајући *structure breaking* својства холинијум таурата. Са порастом температуре уочено је раздвајање катјона и аниона, при чему хидрофилни делови ове јонске течности постају доступни за интеракцију са водом, што условљава *structure making* ефекат.

Из волуметријских података израчунате су и специфичне моларне запремине витаминских јонских течности на бази холина. Добијене вредности указују на горак укус холинијум биотината, холинијум аскорбата и холинијум никотината. Након урађених рачунарских докинг анализа, утврђено је да се аниони ових јонских течности везују за хидрофобни део рецептора TAS2R38, што је директна последица експресије горког укуса. Такође, измерене су и електричне проводљивости водених раствора функционализованих јонских течности на бази имидазола. На основу добијених резултата израчунате су константе асоцијације и утврђен највећи степен асоцијације код јонске течности која је функционализована само етарском групом.

Осим тога, испитана је и токсичност синтетисаних јонских течности и добијени резултати корелирани са израчунатим параметрима липофилности. Токсичност имидазолијумових јонских течности, функционализованих кисеоником, испитана је на три биљне врсте (пшеница, краставац и јечам), ларве *A. salina* и ћелијске линије MRC-5. Из добијених резултата утврђена је редукција токсичности увођењем кисеоничних група у бочни алкил ланац јонских течности. Јонске течности са хидроксилном групом највише смањују токсичност, при чему је она течност са најкраћим ланцем исказала најбенигније дејство према сложенијим организмима (пшеница, јечам и краставац), док јонске течности са хидроксипропил бочним низом су најмање токсичне по једноставније организме (*A. salina*) и хумане ћелије MRC-5. Такође, утврђено је да су пшеница и јечам резистентније на утицај јонских течности у односу на краставац. На основу добијених експерименталних резултата и израчунатих параметара липофилности, *AlogP* утврђена је корелација између липофилности и токсичности јонских течности, при чему смањење липофилности представља добру стратегију за редукцију токсичности.

Токсиколошка испитивања холинијумских јонских течности су урађена на две врсте ћелија (MRC-5 и H-4-II-E) и четири врсте бактерија (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* и *S. aureus*). Добијени резултати су потврдили нетоксичност ових јонских течности, која је мања и од њихових комерцијалних аналога.

<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА</p> <p>Комисија сматра да је текст докторске дисертације написан у складу са опште прихваћеним принципима писања овакве врсте рада. Кандидат је квалитетно и детаљно приступио обради и анализи великог броја експерименталних и рачунских података. Резултати добијени у овој докторској дисертацији изложени су јасно и систематично, графички и табеларно добро интерпретирани, правилно дискутовани и упоређивани са резултатима доступним из релевантне научне литературе. Изведени закључци дају одговарајуће одговоре на све постављене циљеве и проблематику задату на почетку израде тезе. Стога је начин приказа и тумачења резултата истраживања од стране Комисије позитивно оцењен.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Према оцени Комисије докторска дисертација кандидата Тот Александра је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p> <p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Докторска дисертација је написана у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада: дефинисану тему истраживања, преглед постојећег стања у актуелној области, детаљан опис експеримената, јасан и систематизован приказ резултата и њихове дискусије, списак коришћене литературе, закључак и прилог.</p> <p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? У овој докторској дисертацији су презентовани резултати који до сада нису били доступни у научној литератури. На основу комплетног увида у докторску дисертацију, постављених циљева истраживања, прегледа научне литературе, добијених експерименталних резултата и њиховог тумачења, Комисија сматра да ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у актуелној проблематици јонских течности, односно проналажењу стратегије за смањење њихове токсичности. Добијени резултати дају кључне физичко-хемијске параметре који до сада нису били доступни у литератури и адекватно их потврђује одговарајућим експерименталним и рачунарским методама. У овој дисертацији је по први пут синтетисано 15 нових јонских течности и детаљно је урађена физичко-хемијска карактеризација чистих јонских течности и њихових водених раствора. Из добијених резултата у овој тези, утврђује се корелација између липофилности и токсичности јонских течности.</p> <p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања. Комисија није уочила недостатке у докторској дисертацији кандидата Тот Александра који би имали утицај на изложене резултате истраживања и извођење закључака.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, увида у истраживачки рад кандидата, и сагласно свим претходно изнетим чињеницама, Комисија предлаже да се докторска дисертација кандидата Тот Александра под називом <i>Дизајнирање, физичко-хемијска карактеризација, токсичност и примена нове класе функционализованих јонских течности</i> прихвати, а кандидату одобри и закаже одбрана.</p>

У Новом Саду, Београду и Љубљани,
24.04.2019.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

Проф. др Слободан Гацурић,
редовни професор ПМФ у Новом Саду,
председник

Проф. др Милан Вранеш,
ванредни професор ПМФ у Новом Саду,
ментор

Проф. др Марија Бештер-Рогач,
редовни професор Факултета за хемију и
хемијску технологију у Љубљани, члан

Проф. др. Ивана Максимовић,
редовни професор Пољопривредног
факултета у Новом Саду, члан

Проф. др. Ивона Радовић,
редовни професор Технолошко-металуршког
факултета у Београду, члан