



**Univerzitet u Novom Sadu**  
Prirodno-matematički fakultet  
Departman za hemiju, biohemiju i  
zaštitu životne sredine



## **Dizajniranje, fizičko-hemijska karakterizacija, toksičnost i primena nove klase funkcionalizovanih jonskih tečnosti**

-Doktorska disertacija-

Kandidat:  
Aleksandar Tot

Mentor:  
prof. dr Milan Vraneš

Novi Sad, 2019.



# Zahvalnica

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za analitičku hemiju, Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu, Fakultetu za hemiju i hemijsku tehnologiju u Ljubljani i Poljoprivrednom fakultetu u Novom Sadu. Toksikološka ispitivanja su urađena na Departmanu za biologiju i ekologiju, Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu i na Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici.

Izrada ove disertacije finansijski je podržana od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije kroz republički projekat ON172012 i COST akcije – CM1206 Exchange on Ionic Liquids, kao i kroz programe bilaterale sa Republikom Slovenijom.

Veliku zahvalnost tokom izrade ove doktorske disertacije, kao i tokom svojih doktorskih studija, dugujem **prof. dr Milanu Vranešu**. Prvenstveno, hvala na dragocenim savetima, izdvojenom vremenu, podršci i smernicama tokom mog naučnog razvoja. Hvala i za bezgraničnu veru u mene, enormno strpljenje i konstruktivne naučne rasprave, koje su mi bile preko potrebne. Ogromno je zadovoljstvo shvatiti da i dalje postoje ljudi puni ideja i radnog elana, istrajni i spremni da se uhvati u koštac sa svakim novim naučnim izazovom. Hvala Vam što mogu sa ponosom istaći da ste moj mentor!

Veliko hvala **prof. dr Slobodanu Gadžuriću** na ukazanoj prilici da boravim u ovoj laboratoriji i budem deo ovakvog fenomenalnog tima. Hvala na podršci od početka mojih studija, na trudu, razumevanju, poverenju i savetima, koji su mi nebrojano puta pomogli. Lepo je znati da postoje i dalje svestrani i znatiželjni ljudi, istinski intelektualci, a još lepše je imati priliku razgovarati sa ljudima poput Vas. Čast je poznavati Vas!

Zahvaljujem se **prof. dr Mariji Bešter-Rogač**, red. prof. Univerziteta u Ljubljani, na ukazanom gostoprimstvu, izvanrednim uslovima za rad, kvalitetnim savetima i sjajnoj saradnji. Hvala na pruženoj podršci, angažovanju i prilici da mi Ljubljana ostane nezaboravna uspomena.

Hvala **prof. dr Ivani Maksimović**, red. prof. Poljoprivrednog Fakuleta, Univerziteta u Novom Sadu, na ukazanom poverenju i prilici da sarađujemo. Veliko hvala na sjajnim eksperimentima i korisnim savetima tokom analize rezultata. Čast mi je poznavati osobu vedrog duha, punu volje i radnog elana, ali prvenstveno visokih moralnih principa, poput Vas.

Zahvaljujem se **prof. dr Ivoni Radović**, red. prof. TMF-a, Univerziteta u Beogradu, na pruženoj stručnoj pomoći, konstruktivnim predlozima i iskazanom interesovanju tokom izrade ove disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem mojim bivšim i sadašnjim kolegama iz laboratorije 26/IV: *Snežani, Jovani, Sanji i Nebojši*. Prvo, hvala *dr Snežani Papović* na razgovorima i podršci tokom svih ovih godina, na zajedničkom radu i saradnji da premostimo sve lepe i ružne stvari u ovom periodu. Hvala *Msc Jovani Panić* na iskrenosti i prijateljstvu, kao i podsticanju i interesovanju za izradu ove disertacije. Takođe, hvala *dr Sanji Belić*, na pozitivizmu, podršci i veri u mene još od perioda studija. *Nebojša*, hvala ti za kolegijalnost, konstruktivne razgovore i kritike još od perioda studija.

Želim da se zahvalim *prof. dr. Đendi Vaštag, Suzani, Borku, Gorani, Mici, Jeleni, Jelici i Moniki* na kolegijalnosti, lepom druženju i saradnji tokom nastavnih aktivnosti.

Zahvaljujem se *prof. dr Mirjani Popsavin* na strpljenju sa novosintetisanim uzorcima, na dostupnosti, predanosti i divnoj saradnji.

Veliko hvala *prof. dr Branislavu Joviću*, na ukazanom poverenju, ljudskosti i prvim koracima u načnoj karijeri koje sam ostvario u njegovoj laboratoriji. Takođe zahvaljujem se i *Msc Branku Kordiću* na saradnji i stručnoj pomoći.

Hvala *prof. dr Črtomiru Podlipniku* na upućivanju u svet računarske hemije.

Želeo bih da se zahvalim i *prof. dr Marini Putnik-Delić*, *Msc Mileni Daničić* i *dr Kristini Tešanović* na pomoći tokom eksperimentalnog ispitivanja toksikološkog uticaja jonskih tečnosti.

Hvala i svim ostalim kolegama, profesorima i studentima, koji su učinili ovaj period mog života vrednim pamćenja.

Naravno, posebnu zahvalnost dugujem mojim najbližim prijateljima, koji su verovali u meni, delili sa mnom i lepe i loše trenutke. Bez vas ne bih bio ono što jesam, hvala vam!

I na kraju, hvala mojim roditeljima i mom Ivanu, na iskrenoj i bezgraničnoj podršci, bezrezervnom strpljenju i veri u mene.

April 2019

*Aleksandar*

## Sadržaj:

1 Uvod	1
1.1 Cilj rada i predmet istraživanja	2
2 Teorijski deo	4
2.1 Jonske tečnosti	4
2.1.1 Generacije jonskih tečnosti	5
2.1.1.1 Prva generacija	5
2.1.1.2 Druga generacija	7
2.1.1.3 Treća generacija	7
2.1.2 Jonske tečnosti na bazi imidazola	8
2.1.2.1 Fizičko-hemijske karakteristike etarsko i hidroksil funkcionalizovanih jonskih tečnosti na bazi imidazola	10
2.1.2.1.1 Viskoznost	10
2.1.2.1.2 Gustina i tačka topljenja	11
2.1.2.1.3 Termička stabilnost	11
2.1.2.1.4 Elektrohemijaska svojstva	12
2.1.2.1.5 Polarnost, hidrofilnost i sposobnost građenja vodoničnih veza	13
2.1.2.2 Primena etar i hidroksil funkcionalizovanih jonskih tečnosti	13
2.1.3 Jonske tečnosti na bazi holina	16
2.1.4 Toksičnost jonskih tečnosti	18
2.1.4.1 Baktericidno dejstvo jonskih tečnosti na bazi imidazola	21
2.1.4.2 Fungicidno dejstvo jonskih tečnosti na bazi imidazola	23
2.1.4.3 Metode određivanja toksičnosti	25
2.2 Interakcije jonskih jedinjenja sa vodom	28
2.2.1 Struktura vode	28
2.2.2 Uticaj jona na strukturu vode	29
2.2.3 Uticaj <i>structure making/breaking</i> jona na funkciju biomolekula	33
2.3 Idealni i realni rastvori	34
2.3.1 Parcijalne molarne veličine	35
2.3.1.1 Parcijalne molarne zapremine	36
2.3.2 Prividna molarna zapremina	38
2.3.2.1 Značaj prividnih molarnih i prividnih specifičnih zapremina	40
2.3.3 Električna provodljivost razblaženih rastvora	41
2.4 Računarske simulacije	42
2.4.1 Teorija funkcionala gustine	44
2.4.2 Molekulska dinamika	45
2.4.3 Računarska doking metoda	46
3 Eksperimentalni deo	49
3.1 Hemikalije	49
3.2 Aparatura i softveri	51
3.3 Merenje gustine	51
3.4 Merenje viskoznosti	55
3.5 Merenje provodljivosti	57
3.6 Snimanje IC i NMR spektara	59
3.7 Testovi toksičnosti	60
3.7.1 Bioesaj <i>Artemia salina</i>	60
3.7.2 <i>In vitro</i> antriproliferativni esej MRC-5	60
3.7.3 Uticaj vodenih rastvora jonskih tečnosti na rast pšenice, ječma i krastavca	61
3.7.4 Antibakterijska aktivnost	64
3.8 Računarske simulacije	64

4	Rezultati i diskusija	66
4.1	Sinteza jonskih tečnosti	66
4.1.1	Sinteza imidazolijumovih jonskih tečnosti sa hloridnim anjonom	66
4.1.2	Sinteza imidazolijumovih jonskih tečnosti sa salicilatnim anjonom	67
4.1.3	Sinteza holinijumskih jonskih tečnosti	69
4.2	Fizičko-hemijska karakterizacija čistih jonskih tečnosti	70
4.2.1	Merenja gustina, viskoznosti i električne provodljivosti	70
4.2.2	Računarske simulacije čistih jonskih tečnosti	76
4.3	Fizičko-hemijska karakterizacija vodenih rastvora jonskih tečnosti	85
4.3.1	Volumetrijska svojstva vodenih rastvora jonskih tečnosti	85
4.3.2	Viskoznost vodenih rastvora jonskih tečnosti	94
4.3.3	Provodljivost vodenih rastvora jonskih tečnosti	106
4.4	Ispitivanje toksičnosti jonskih tečnosti	109
4.4.1	Uticaj funkcionalizovanih jonskih tečnosti na proces klijanja i rasta pšence i ječma	109
4.4.2	Uticaj funkcionalizovanih jonskih tečnosti na proces klijanja i rasta krastavca	116
4.4.3	Efekat toksičnosti funkcionalizovanih jonskih tečnosti na larve <i>A. Salina</i>	122
4.4.4	Ispitivanje citotoksičnosti	125
4.4.5	Toksičnost holinijumskih jonskih tečnosti	126
5	Izvod	129
6	Summary	131
7	Literatura	133
8	Prilog	150
	Biografija sa bibliografijom naučnih radova	217
	Ključna dokumentacijska informacija	222

# 1 UVOD

Ubrzan tehnološki napredak i nestratesko korišćenje resursa u prethodnim decenijama doveli su do razvoja novih neophodnih društvenih, ekonomskih i ekoloških ciljeva koji će imati što manji uticaj na životnu sredinu. U okviru ovoga, zelena hemija ima ključnu ulogu u održanju i poboljšanju kvaliteta svakodnevnog života. Zelena hemija predstavlja dizajn hemijskih produkata i procesa sa ciljem smanjenja i eliminacije štetnih hemikalija u životnoj sredini, bolje atomske i energetske iskorišćenosti produkata, kao i produžavanja trajnosti proizvoda i mogućnosti njegove reciklaže. Na osnovu ovih postulata, jasna je potreba za zamenom postojećih organskih rastvarača, koji se troše u velikim količinama i zagađuju životnu sredinu.

Jonske tečnosti (JT) su krajem XX veka smatrane alternativnim rešenjem ovog problema, odnosno novom klasom „zelenih rastvarača“. Jedinstvena fizičko-hemijska svojstva, uz nezapaljivost i neisparljivost ove klase jedinjenja, pokrenuli su seriju ispitivanja o njihovoj primenljivosti [1,2]. Ipak poslednjih godina sve veća pažnja se posvećuje redukciji toksičnosti jonskih tečnosti [3,4]. Naime, iako su praktično neisparljive, jonske tečnosti su dobro rastvorne u vodi što ih čini potencijalnim perzistentnim zagađivačima vode i zemljišta. Utvrđeno je da komercijalne jonske tečnosti, pogotovo na bazi imidazola i pirolidina poseduju visok nivo toksičnosti i veoma slabu biorazgradivost [3-6]. Stoga je trenutni trend u oblasti zelene hemije, redukcija toksičnosti postojećih jonskih tečnosti ili pak sinteza potpuno nove klase upotrebom biološki kompatibilnih polaznih komponenti. U skladu sa tim, postoje dve osnovne strategije pri dizajniranju novih klasa jonskih tečnosti. Jedna je strukturna modifikacija katjona uvođenjem polarnijih funkcionalnih grupa, kao što su hidroksilna ili nitrilna. Osnovni plan druge strategije jeste potpuna zamena toksičnog sa biološki aktivnim katjonom poput holina, betaina ili agmatina.

## 1.1 Cilj rada i predmet istraživanja

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije su formulacije jonskih tečnosti snižene toksičnosti. Sa tim ciljem biće primenjene dve različite strategije koje podrazumevaju modifikaciju već postojećih jonskih tečnosti (prvi deo) i sintezu jonskih tečnosti iz biološki kompatibilnih polaznih supstanci (drugi deo).

U prvom delu rada biće sintetisane, uz adekvatnu potvrdu snimanjem NMR i IC spektara, jonske tečnosti na bazi imidazolijuma funkcionalizovane hidroksilnom i etarskom grupom:

- 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorid, [OHC<sub>2</sub>mim][Cl]
- 1-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazolijum hlorid, [OHC<sub>3</sub>mim][Cl]
- 1-(3-hidroksipropil)-3-etilimidazolijum hlorid, [OHC<sub>3</sub>eim][Cl]
- 1-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazolijum salicilat, [OHC<sub>3</sub>mim][Sal]
- 1-(4-hidroksi-2-oksobutil)-3-metilimidazolijum hlorid, [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]
- 1-(4-hidroksi-2-oksobutil)-3-metilimidazolijum salicilat, [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal]
- 1-(2-oksobutil)-3-metilimidazolijum hlorid, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]
- 1-(2-oksobutil)-3-metilimidazolijum salicilat, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal]
- 1-(2-oksopropil)-3-metilimidazolijum hlorid, [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]
- 1-butil-3-metilimidazolijum salicilat, [Bmim][Sal]
- Imidazolijum salicilat, [Im][Sal]

Za jonske tečnosti sa hloridnim anjonom biće eksperimentalno određene vrednosti gustina, viskoznosti, električne provodljivosti i na osnovu toga diskutovaće se o njihovoj strukturnoj uređenosti. Ovi rezultati će dodatno biti potvrđeni i korelirani sa rezultatima proračuna na osnovu teorije funkcionala gustina (eng. *Density functional theory*, DFT) i molekulske dinamike (MD). Potom će biti izmerene gustine, viskoznosti i električne provodljivosti vodenih razblaženih rastvora hloridnih jonskih tečnosti. Na osnovu dobijenih rezultata razmatraće se uticaj različite strukturne modifikacije alkil lanca imidazolovog katjona na lokalnu uređenost vode. Takođe, po prvi put će biti izračunate vrednosti volumetrijskih i transportnih veličina pri beskonačnom razblaženju za date katjone. Vodeni



rastvori ovih jonskih tečnosti će biti simulirani po principima molekulske dinamike pri opsegu koncentracija koje odgovaraju eksperimentalnim. Na osnovu dobijenih radijalnih funkcija raspodele i energija vezivanja biće diskutovane interakcije koje se ostvaruju u vodenim rastvorima.

Nakon završene fizičko-hemijske karakterizacije čistih jonskih tečnosti i njihovih vodenih rastvora, biće ispitan uticaj JT sa hloridnim anjonom na proces klijanja i rasta pšenice, ječma i krastavca. Na osnovu dobijenih rezultata diskutovaće se uticaj hidroksilne i etarske grupe na toksičnost ovih jedinjenja prema odabranim biljnim kulturama. Toksičnost funkcionalizovanih jonskih tečnosti sa salicilatnim anjonom biće ispitana na larvama *Artemia salina*, kao i na zdravim humanim ćelijama fibroplasti pluća, MRC-5. Na osnovu ovih rezultata dobiće se sveobuhvatnija slika o uticaju promene polarnosti bočnog alkil lanca imidazolijumovih jonskih tečnosti na toksičnost.

U drugom delu rada biće sintetisane, uz adekvatnu potvrdu spektroskopskim metodama, jonske tečnosti na bazi holina:

- Holinijum taurat, [Ch][Tau]
- Holinijum askorbat, [Ch][Asc]
- Holinijum nikotinat, [Ch][Nicot]
- Holinijum biotinat, [Ch][Biot]

Za sintetisane holinijumske jonske tečnosti biće izmerene gustine, viskoznosti i električne provodljivosti. Takođe, biće urađene i računarske simulacije čistih jonskih tečnosti. Na osnovu dobijenih rezultata diskutovaće se o prostornom rasporedu katjona i anjona i njihovim interakcijama. Nakon toga, izmeriće se gustine i viskoznosti razblaženih rastvora, a interpretacija rezultata će se potkrepiti računarskim simulacijama. Dobijeni rezultati će ukazati na strukturnu uređenost vode u okolini jona ispitivanih jonskih tečnosti. Takođe, biće izračunati i parametri koji ukazuju na ukus vitaminskih jonskih tečnosti ([Ch][Asc], [Ch][Nicot], [Ch][Biot]) i korelirani sa rezultatima molekuskog dokinga na receptoru za gorki ukus (TAS2R38). Toksičnost holinijumskih jonskih tečnosti biće ispitana prema ćelijskim linijama MRC-5 i H-4-II-E, kao i prema dve vrste Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Rezultati dobijeni u okviru ove disertacije biće upoređeni s literaturnim podacima i na osnovu toga će biti diskutovana korelacija između strukture jonskih tečnosti i njihove toksičnosti.

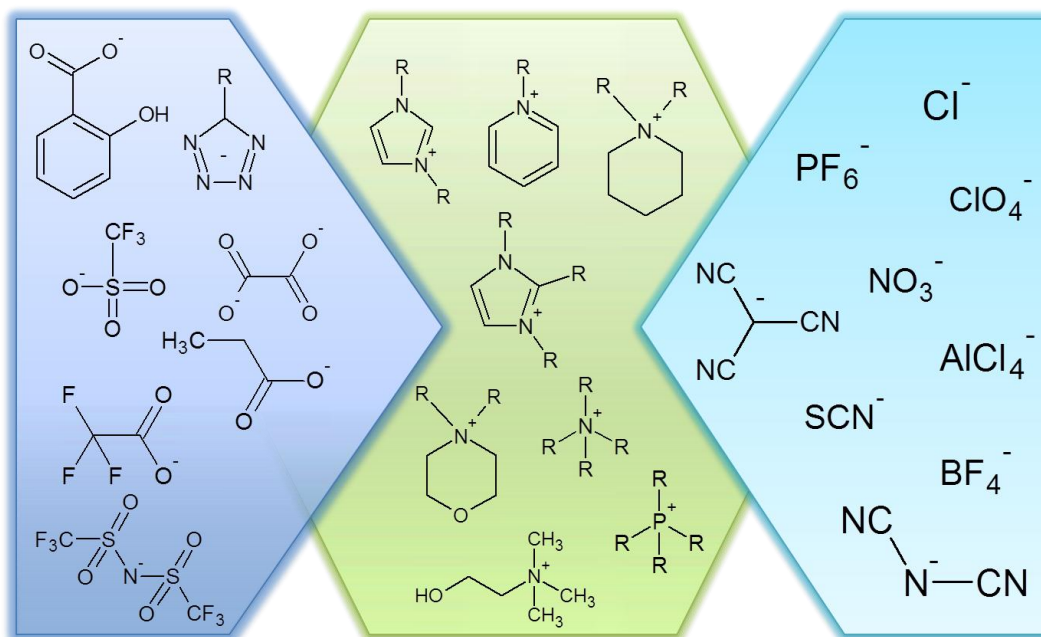
## 2 TEORIJSKI DEO

### 2.1 Jonske tečnosti

Jonske tečnosti (JT) se definišu kao soli koje su u tečnom agregatnom stanju na temperaturama nižim od 373,15 K [1]. Posebnu klasu predstavljaju jonske tečnosti koje su tečne već pri sobnoj temperaturi ( $T = 298,15$  K) i nazivaju se „*Room Temperature Ionic Liquids – RTILs*“.

Jonske tečnosti se sastoje od velikih, asimetričnih organskih katjona i organskih ili neorganskih anjona koji kombinacijom, usled „lošeg“ pakovanja, onemogućavaju obrazovanje jonske kristalne strukture [7]. Veličina i asimetričnost katjona i anjona su razlog za nisku tačku topljenja i tečno agregatno stanje jonskih tečnosti već na sobnim temperaturama.

Katjoni u jonskim tečnostima su najčešće na bazi organskih molekula niskog stepena simetrije sa pozitivno naelektrisanim heteroatomima poput azota, fosfora ili sumpora. Jonske tečnosti kao katjon mogu imati heterociklične aromatične (pirolidinium, oksazolijum, imidazolijum, piridinium) i heterociklične alifatične (piperidinium i morfolinijum) prstenove, kao i aciklične (amonijum, fosfonijum, holinijum, sulfonijum). Anjoni koji ulaze u sastav jonskih tečnosti mogu biti organski ili neorganski. Na Slici 2.1 su prikazani katjoni i anjoni koji se najčešće nalaze u sastavu jonskih tečnosti. Različitim kombinovanjem katjona i anjona moguće je dobiti oko  $10^{18}$  različitih jonskih tečnosti, što predstavlja najbrojniju klasu jedinjenja u hemiji. Pravilnim izborom katjona i anjona, kao i njihovim strukturnim varijacijama mogu se dobiti JT željenih fizičko-hemijskih osobina, kao i jonske tečnosti za određenu namenu (eng. *TASK-specific ionic liquids*) [8]. Zahvaljujući specifičnim fizičko-hemijskim karakteristikama poput tečnog agregatnog stanja, visoke termičke i hemijske stabilnosti [9], niskog napona pare [10] i tačke topljenja [11], dobre rastvorljivosti kako organskih tako i neorganskih jedinjenja u njima [12], jonske tečnosti postaju "zelena" alternativa dosadašnjim isparljivim organskim rastvaračima [2].



**Slika 2.1** Struktura različitih katjona i anjona koji ulaze u sastav jonskih tečnosti

Nomenklatura jonskih tečnosti je zasnovana na standardnim pravilima analognim nomenklaturi jonskih jedinjenja. U nazivu se piše prvo ime katjona, a zatim ime anjona. U literaturi se često navode skraćenicama, koje se formiraju od početnih slova koja opisuju katjon, dok se anjon prikazuje hemijskom bruto formulom. Pisanje skraćenica u literaturi još uvek nije u potpunosti definisano, tako da se susreću različiti načini označavanja istih jonskih tečnosti:

1-butil-3-metilimidazolijum hlorid = [Bmim]Cl ili [C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>im]Cl

1-butil-2,3-dimetilimidazolijum tetrafluoroborat = [Bmmim][BF<sub>4</sub>] ili [C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>C<sub>1</sub>im][BF<sub>4</sub>]

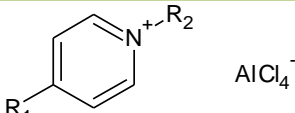
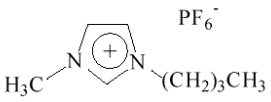
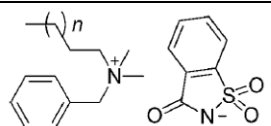
1-butil-1-metilpirolidinium *bis*(trifluorometilsulfonil)imid = [Bmpyrr][NTf<sub>2</sub>] ili [C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>pyrr][NTf<sub>2</sub>]

## 2.1.1 Generacije jonskih tečnosti

### 2.1.1.1 Prva generacija

Prva jonska tečnost, etilamonijum nitrat, sa tačkom topljenja ispod 285,15 K, sintetisana je od strane *Walden*-a i saradnika, 1914. godine [13]. Iako u tom trenutku nije našla veliku primenu, u današnje vreme često se koristi za teorijska proučavanja interakcija u binarnim smešama, usled svoje jednostavne strukture i predvidljivog ponašanja [14].

Tabela 2.1. Generacije jonskih tečnosti

Generacija jonskih tečnosti	Značajna svojstva	Primena	Struktura (primer)
I	fizička	elektrohemijska	
II	fizička i hemijska	baterije, organske sinteze, separacione metode	
III	fizička, hemijska i biološka	lekovi	

U drugoj polovini XX veka javila se potreba za novim rastvaračima za elektrodepoziciju metala i legura, prvenstveno aluminijuma. Prethodno se u ovim procesima kao elektrolit koristio kriolit, ali usled visoke temperature topljenja proces elektrodepozicije se smatrao ekonomski nepovoljnim. Stoga su, nakon Drugog svetskog rata, *Hurley* i *Wier* primenili smešu aluminijum(III)-hlorida i 1-etilpiridinium bromida u procesu elektrodepozicije aluminijuma [15,16]. Ispitivana smeša imala je uzak opseg sastava pri kom je sistem u tečnoj fazi (na sobnoj temperaturi tečna je samo pri molskom udelu  $x(\text{AlCl}_3)=0,66$ ). Takođe, uočeno je da pri elektrohemijском procesu dolazi do oksidacije bromidnog jona što dovodi do smanjenja elektrohemijske stabilnosti sistema.

U cilju rešavanja problema male elektrohemijske stabilnosti, *Osteryoung* i saradnici su 1975. godine zamenili bromidni jon sa hloridnim i dobili jonsku tečnost 1-butilpiridinium hlorid, sa značajno poboljšanim karakteristikama u odnosu na bromidni analog [17,18]. Glavni nedostatak ovog sistema je bila relativno laka redukcija 1-butilpiridiniuma katjona, kao i još uvek nedovoljno širok opseg sastava pri kom je sistem u tečnom stanju. Početkom 1980-tih godina, *Wilkes* i saradnici su započeli obimno istraživanje ovakvih jonskih tečnosti koje su vremenom nazvane jonske tečnosti prve generacije [19,20]. Ova radna grupa je zamenila piridiniumov katjon sa 1,3-dialkilimidazolijumom, koji je pokazao značajniju elektrohemijsku stabilnost, a dobijene tečnosti 1,3-dialkilimidazolijum halogenida sa  $\text{AlCl}_3$  su imale značajno niže tačke topljenja. Iako se nazivaju jonskih tečnostima, ove smeše praktično predstavljaju eutektike u kojima ne dolazi do jasnog definisanja i razdvajanja katjona i anjona. Dalja opsežna ispitivanja [21-25], ukazala su da jonske tečnosti prve generacije nisu stabilne

na vazduhu i vodi, što je značajno umanjilo njihovu mogućnost primene i smatra se glavnim nedostatkom.

### 2.1.1.2 Druga generacija

Nedostaci jonskih tečnosti prve generacije usloveli su potrebu za daljim razvojem JT. Zaključeno je da organski heterocikli u sastavu JT prve generacije nisu odgovorni za njihovu reaktivnost sa vodom i vazduhom, stoga ti molekuli ostaju ključne komponente i u drugoj generaciji [26,27]. Težnja je bila da se haloaluminati zamene nekim manje reaktivnim anjonima i da se zadrži tačno agregatno stanje na niskim temperaturama. Anjoni jonskih tečnosti druge generacije su konjugovane baze jakih neorganskih kiselina, poput halogenida ( $[\text{Cl}]^-$ ,  $[\text{Br}]^-$ ,  $[\text{I}]^-$ ), tetrafluoroborata, heksafluorofosfata i jakih organskih kiselina (trifluoroacetat, *bis*(trimetilsulfonil)imid) čime je omogućena visoka hidrolitička stabilnost ovih supstanci.

*Wilkes* i saradnici su pokrenuli novu eru jonskih tečnosti, koje odlikuje stabilnost na vazduhu i u vodi, uvođenjem pet novih sistema, od kojih svaki sadrži 1-etil-3-metilimidazolijumov katjon  $[\text{Emim}]^+$ , a anjoni su nitrati  $[\text{NO}_3]^-$ , nitriti  $[\text{NO}_2]^-$ , sulfati  $[\text{SO}_4]^{2-}$ , trifluoroacetati  $[\text{CF}_3\text{COO}]^-$  i tetrafluoroborati  $[\text{BF}_4]^-$  [26]. Poslednja dva sistema imaju tačku topljenja ispod sobne temperature. Činjenica da su trifluoroacetati reaktivniji na vazduhu i hidrolitički manje stabilni u odnosu na  $[\text{Emim}][\text{BF}_4]$ , čini ih manje pogodnim za komercijalnu primenu. Stoga je samo jonska tečnost  $[\text{Emim}][\text{BF}_4]$  razmatrana za potencijalnu buduću upotrebu, usled niske tačke topljenja i različite rastvorljivosti u klasičnim organskim rastvaračima. Kasnija ispitivanja ukazala su da je glavni nedostatak upotrebe jonskih tečnosti sa tetrafluoroboratom njihova toksičnost [28-31].

### 2.1.1.3 Treća generacija

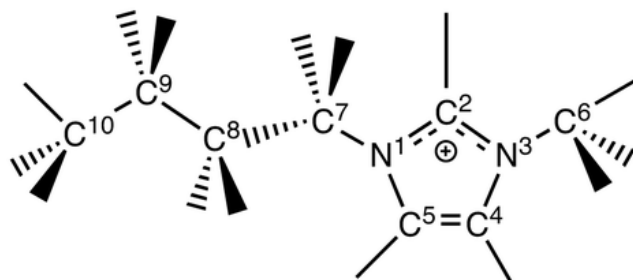
Osnovni motiv razvoja treće generacije JT jeste smanjenje njihove toksičnosti. Zbog toga ove supstance, pored karakterističnih fizičkih i hemijskih svojstava jonskih tečnosti zadržanih iz prethodne dve generacije, poseduju i biološki aktivne komponente [32,33]. Njihova upotreba je proširena i na druge nauke, kao što su medicina, farmacija i fitofarmacija [34-37].

Gledano sa biološkog i farmaceutskog aspekta, jonske tečnosti ne moraju biti samo reakcioni medijumi, već i rastvarači ili korastvarači za transport lekova koji su slabo rastvorni u vodi [38]. Mogu se koristiti kao emulgatori koji pospešuju biodostupnost lekova [39], zatim

kao koloidni nosači za ciljanu i transdermalnu dostavu leka ili kao rezervoari leka za kontrolisano otpuštanje [32]. Veliki broj dostupnih lekova se češće koristi u obliku čvrste, kristalne forme, nego u tečnom stanju zbog svojih prednosti kao što su čistoća, termička stabilnost, laka proizvodnja i lako rukovanje. Međutim, postoje problemi vezani za ovakvu formu lekova, a to su polimorfna konverzija, mala rastvorljivost, mala bioraspoloživost kristalnih struktura i težnja amorfnih oblika ka spontanoj kristalizaciji [37]. Razvoj (sinteza, upotreba) jonskih tečnosti sa ciljanim aktivnim komponentama je pogodan pristup za prevazilaženje ograničenja sa kojima se susreće farmaceutska industrija. Fizičko-hemijske i biofarmaceutске osobine datog leka se mogu fino podesiti odabranim parom jona [40]. U zavisnosti od katjona i anjona, JT treće generacije poseduju antibakterijska, antiholinergijska, antimikotična i antiinflamatorna dejstva. Takođe, mogu da se koriste kao lokalni anestetici ili preparati protiv akni [32,40].

### 2.1.2 Jonske tečnosti na bazi imidazola

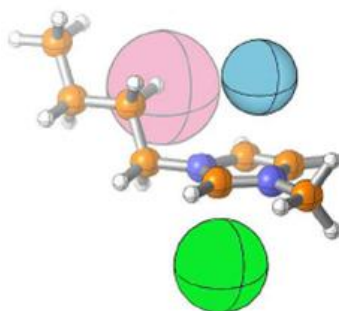
Jedinstvene fizičko-hemijske osobine imidazolijumovih jonskih tečnosti potiču od strukture njegovog aromatičnog prstena. Alkilacijom azota sa imidazolovog prstena dobijaju se N1 i N3 supstituisani imidazolijumovi katjoni koje karakteriše postojanje delokalizovane dvostruke veze između N1–C2–N3 atoma, uz postojanje dvostruke, lokalizovane, veze sa suprotne strane prstena, tačnije između atoma C4 i C5 (Slika 2.2). Vodonički atomi na atomima C4 i C5 poseduju gotovo identično naelektrisanje, dok ugljenikov atom C2 ima višak pozitivnog naelektrisanja usled elektronskog deficita koji potiče od postojanja delokalizovane C=N veze [41,42]. Ovaj deficit elektrona čini ugljenik C2 kiselim, odnosno izrazito dobrim donatorom protona pri građenju vodonične veze. Dužina vodonične veze koju obrazuje vodonik sa C2 atoma sa nekim proton-akceptorom je oko 2 Å. Pored ove, imidazolijumov katjon može formirati slabe vodonične veze preko atoma vodonika na položajima C4 i C5 čije dužine mogu biti u intervalu od 2,5 Å do 3,0 Å. Postojanje vodonične veze u njemu je potvrđeno  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR merenjima, kao i IC spektroskopijom [43]. Građenjem vodonične veze dolazi do perturbacije *Coulomb*-ovih interakcija, pošto sistem odstupa od uspostavljene simetrije naelektrisanja. Ova devijacija dovodi do povećanja fluidnosti jonske tečnosti, tačnije smanjenja tačke topljenja i viskoznosti.



Slika 2.2. Rezonantna struktura 1-butylimidazolijum katjona

Takođe i metilenske i metil grupe bočnog alkil niza imaju potencijal da formiraju nekovalentne interakcije sa anjonom. Mogućnost formiranja većeg broja vodoničnih veza, kao i izražene *van der Waals*-ove interakcije bočnog alkil niza sa anjonom omogućavaju njegovo zadržavanje u blizini katjona i značajno utiču na strukturu jonske tečnosti [44,45]. Strukturna organizovanost jonske tečnosti potiče od elektrostatičkih interakcija (između imidazolovog katjona i odgovarajućeg anjona) i *van der Waals*-ovih interakcija između nepolarnih alkil supstituenata na katjonu. Jonske tečnosti sa više od 4 ugljenikova atoma u bočnom alkil nizu imaju izraženiji uticaj *van der Waals*-ovih i hidrofobnih interakcija, kao i tendenciju da grade samoagregate.

Posmatrajući prostornu organizaciju imidazolijumovog katjona i različitih anjona, mora se uzeti u obzir veličina anjona i delokalizacija negativnog naelektrisanja [46]. Na osnovu računarskih simulacija potvrđeno da se anjoni malih dimenzija i striktno lokalizovanog negativnog naelektrisanja, kao što su hloridi i bromidi, nalaze u blizini C2 atoma imidazolovog prstena obrazujući vodoničnu vezu sa vodonikom sa C2 (Slika 2.3) [47]. Anjoni sa nešto većom zaklonjenošću naelektrisanja, ali visokim nivoom simetrije ( $[PF_6]^-$ ,  $[BF_4]^-$ ) su locirani iznad ili ispod ravni imidazolovog jezgra, dok hidrofobni anjoni, sa značajnom delokalizacijom negativnog naelektrisanja (poput  $[NTf_2]^-$ ) bivaju pomereni ka bočnim alkil lancima imidazolovog prstena [48,49].



Slika 2.3. Šematski prikaz pozicioniranja anjona oko imidazolovog katjona u jonskim tečnostima (zeleno- $[Cl]^-$  i  $[Br]^-$ , plavo- $[BF_4]^-$  i  $[PF_6]^-$ , crveno- $[NTf_2]^-$ )

### 2.1.2.1 Fizičko-hemijske karakteristike etarsko i hidroksil funkcionalizovanih jonskih tečnosti na bazi imidazola

Jonske tečnosti se smatraju dizajniranim rastvaračima, odnosno mogu da se sintetišu sa tačno ciljanom namenom. Na osnovu dosadašnjeg znanja o vezi između strukture i osobina jonskih tečnosti uvedena je strategija TSAR (*Thinking in terms of Structure-Activity Relationships*) [34]. Po ovoj strategiji, poboljšane performanse već postojećih jonskih tečnosti mogu biti postignute strukturnom modifikacijom katjona jonskih tečnosti, tačnije njegovom funkcionalizacijom. U literaturi je potvrđeno da uvođenje polarnih grupa, poput hidroksilne i etarske dovodi do značajnih promena kako u fizičko-hemijskim parametrima, tako i po pitanju toksičnosti.

#### 2.1.2.1.1 Viskoznost

Viskoznost jonskih tečnosti na nekoj temperaturi zavisi od strukture i katjona i anjona. Povećanje dužine alkil supstituenta na katjonu generalno dovodi do povećanja viskoznosti jonske tečnosti. Jonske tečnosti koje sadrže anjon slabije simetrije imaju višu viskoznost, odnosno prate sledeći trend:  $[(CN)_2N]^- < [NTf_2]^- < [BF_4]^- < [PF_6]^- < [CH_3COO]^- < [Cl]^-$  [50,51]. Inkorporiranjem etarske grupe u alkil niz na katjonu dolazi do smanjenja viskoznosti jonske tečnosti [51,52]. Ukoliko pored etarske grupe, jonska tečnost poseduje i manji katjon, to dovodi do smanjenja *van der Waals*-ovih interakcija odnosno još nižih vrednosti viskoznosti. Trend opadanja viskoznosti jonskih tečnosti je takođe primećen i kada one sadrže etarski lanac koji ima više kiseonikovih atoma u odnosu na analogne jonske tečnosti bez kiseonika u bočnom nizu [53-57]. Međutim ustanovljeno je da inkorporiranjem više od jedne etarske grupe u alkil lanac katjona jonske tečnosti ne dolazi do daljeg opadanja viskoznosti. Izuzetak je jonska tečnost koja kao katjon ima amonijum jon za koji je vezana dialkoksi grupa [58].

Računarskim simulacijama je utvrđeno da u prisustvu etarske grupe dolazi do slabijih međujonskih sila između katjona i anjona, kao i njihovog elektrostatičkog privlačenja, što za posledicu ima lakše kretanje jona ovih jonskih tečnosti, odnosno nižu viskoznost [59]. Za razliku od etar-funkcionalizovanih jonskih tečnosti, jonske tečnosti funkcionalizovane OH grupom imaju veće viskoznosti. Hidroksilne grupe formiraju intermolekulske vodonične veze koje doprinose porastu viskoziteta [60,61].



### 2.1.2.1.2 Gustina i tačka topljenja

Gustina jonskih tečnosti je predodređena sa dva važna faktora: katjon-anjon interakcijama i molekulskim pakovanjem. U literaturi je potvrđeno da anjon ima dominantan uticaj na gustinu jonskih tečnosti i gustina uglavnom raste sledećim redosledom:  $[Cl]^- < [BF_4]^- < [PF_6]^- < [NTf_2]^- < [I]^-$  i  $[CH_3SO_3]^- < [BF_4]^- < [PF_6]^-$ . Različite istraživačke grupe su utvrdile da alkil lanac sa više etarskih grupa (sa više od tri atoma kiseonika) može smanjiti gustinu jonskih tečnosti, dok jonske tečnosti samo sa jednom etarskom grupom nemaju takav efekat [61-63]. Štaviše, uvođenjem etarske grupe u kraći alkil niz može doći do porasta gustine. Uvođenjem OH grupe u bočni niz katjona dolazi do porasta gustine jonskih tečnosti usled formiranja intramolekulske vodonične veze [61-64].

Tačka topljenja je u direktnoj vezi sa stabilnošću kristalne rešetke, koja zavisi od simetrije katjona i anjona, katjon-anjon interakcija i njihove konformacione slobode [65,66]. Uvođenje etarske grupe u katjon JT često dovodi do sniženja tačke topljenja, usled slabljenja interakcija katjona i anjona kao posledica fleksibilnosti etar-funkcionalizovanog alkil lanca i povećanja konformacione slobode [67,68]. S druge strane, *Zhou* i saradnici su ukazali da inkorporiranjem etarske funkcionalne grupe u jonsku tečnost tačka topljenja raste:  $[C_3mim][CF_3BF_3]$  (256,15 K) i  $[C_2Omim][CF_3BF_3]$  (256,15 K);  $[C_3mim][C_2F_5BF_3]$  (231 K) i  $[C_2Omim][C_2F_5BF_3]$  (252 K);  $[C_4mim][C_2F_5BF_3]$  (231 K) i  $[C_3Omim][C_2F_5BF_3]$  (264 K) [117] [69,70].

### 2.1.2.1.3 Termička stabilnost

Toplotno razlaganje amonijum soli odigrava se prema mehanizmu reverzibilne *Menschutkin*-ove reakcije i *Hofmann*-ove reakcije. Prvi korak toplotnog razlaganja imidazolovog a i ostalih heterocikličnih katjona sa pozitivnim naelektrisanjem na azotu, uključuje odvajanje *N*-supstituisane grupe. Ovo odvajanje je posledica nukleofilnog napada od strane anjona kako bi se nagradio odgovarajući amin [70-72].

Kod imidazolijumovih jonskih tečnosti primećeno je da uvođenje etarske grupe u bočni alkil niz smanjuje termičku stabilnost [73]. Ovo je posledica oslabljenih katjon-anjon elektrostatičkih interakcija, pa samim tim nukleofilnost anjona dolazi više do izražaja. Primer je  $[C_2OC_2mmim][NTf_2]$  sa temperaturom dekompozicije od 678,15 K, dok  $[Bmmim][NTf_2]$  ima tačku raspada 705,15 K. Imidazolijumove jonske tečnosti koje poseduju dug etarski lanac (7,8 kiseonikovih atoma) imaju veću termičku stabilnost u odnosu na analogne JT sa

nesupstituisanim alkil nizom, zbog jačih međumolekulskih interakcija [73-75]. Naime, usled mogućnosti "obmotavanja" etarskog lanca oko katjona JT dolazi do slabljenja katjon-anjon elektrostatičkih interakcija, ali *van der Waals*-ove interakcije između etarskih grupa postaju dominantne [76]. Na ovaj način se onemogućava nukleofilni napad anjona na kvaternarni azot imidazolovog jezgra i samim tim povećava termička stabilnost.

Nasuprot tome, uvođenje hidroksilne grupe povećava termičku stabilnost jonskih tečnosti, usled postojanja vodonične veze između OH grupe i anjona, koja otežava nukleofilni napad na imidazolovo jezgro [72,77]. Snimanjem infracrvenih (IC) spektara različitih jonskih tečnosti utvrđeno je da i kraći etarski lanci učestvuju u intramolekulskoj vodoničnoj vezi, a ne samo alkil lanci sa hidroksilnom grupom. Posledica učestvovanja etarskih lanaca u vodoničnoj vezi je kompeticija između anjona i etarskog lanca za interakciju sa katjonom, kao rezultat toga javljaju se slabije interakcije između katjona i anjona. Primećeno je da formiranjem vodonične veze između kiseonikovog atoma etarskog lanca i vodonikovih atoma na imidazolovom prstenu dolazi do povećanja energije rešetke jonskih tečnosti, samim tim i više termičke stabilnosti.

#### 2.1.2.1.4 Elektrohemijaska svojstva

Električna provodljivost jonskih tečnosti je prvenstveno uslovljena njihovom viskoznošću, gustinom, veličinom katjona i anjona. Kako etar funkcionalizovane jonske tečnosti imaju nižu viskoznost, samim tim ove JT obično imaju veću električnu provodljivost u odnosu na nefunkcionalizovane analoge [78-80]. Trend porasta provodljivosti je opažen i kod etar-funkcionalizovanih jonskih tečnosti na bazi imidazolovog, piperidinovog, oksazolidinovog, morfolinovog katjona, kao i fosfonijum, gvanidinijum i amonijum katjona. Nasuprot njima, jonske tečnosti funkcionalizovane hidroksilnom grupom po pravilu imaju niže vrednosti električne provodljivosti usled otežanog kretanja anjona zbog jakih interakcija sa OH grupom [81].

Elektrohemijaska stabilnost takođe zavisi od prisustva / odsustva kiseonikovog atoma u bočnom nizu. Umetanjem jedne ili više etarskih grupa u bočni niz katjon jonskih tečnosti generalno dolazi do smanjenja elektrohemijske stabilnosti. *Yeon* i saradnici objavili su da neke OH funkcionalizovane jonske tečnosti na bazi imidazolovog katjona u kombinaciji sa  $[\text{BF}_4]^-$ ,  $[\text{PF}_6]^-$  ili  $[\text{NTf}_2]^-$  imaju odlične elektrohemijske karakteristike: širok elektrohemijaski prozor (5,4-6,4 V) i električnu provodljivost  $2,1-4,6 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$  na 298,15 K [81]. *Fumino* i saradnici su ustanovili da hidroksilno funkcionalizovane jonske tečnosti na bazi

pirolidiniumovog i piperidiniumovog katjona imaju širi elektrohemijski prozor od odgovarajućih etar funkcionalizovanih jonskih tečnosti [82].

#### 2.1.2.1.5 Polarnost, hidrofilnost i sposobnost građenja vodoničnih veza

Formiranje vodonične veze utiču na osobine jonskih tečnosti kao što su viskoznost, tačka topljenja i entalpija isparavanja. Poznato je da kiseonično-funkcionalizovane jonske tečnosti imaju veću polarnost od nefunkcionalizovanih jonskih tečnosti. *Chiappe* i saradnici su sproveli istraživanje na nekoliko funkcionalizovanih jonskih tečnosti i potvrdili su da prisustvo OH grupe na katjonu povećava polarnost i da je efekat prve uvedene OH grupe izraženiji od naknadno uvedenih hidroksilnih funkcionalnih grupa u lancu [83]. Može se zaključiti da uvođenjem etarske i hidroksilne grupe u bočni niz katjona jonskih tečnosti primetno se povećava hidrofilnost [84].

Kod jonskih tečnosti koje sadrže imidazolov katjon formiranje vodonične veze se odvija prvenstveno kroz interakciju vodonika sa C2 atoma imidazolovog prstena. U radu *Zhou* i saradnika, utvrđeno je da uvođenje hidroksilne grupe dolazi do slabljenja vodonične veze između C2 atoma i anjona, jer postoji i mogućnost građenja vodoničnih veza između anjona i OH grupe [68,69].

#### 2.1.2.2 Primena etar i hidroksil funkcionalizovanih jonskih tečnosti

Početak osamdesetih godina prošlog veka etar funkcionalizovane jonske tečnosti, metoksietil-etil-dimetilamonijum tetrafluoroborat i metoksimetil-etil-dimetilamonijum tetrafluoroborat, su bile predmet istraživanja kao potencijalna zamena za postojeće elektrolite u baterijama. U radovima *Sato*-a i saradnika potvrđeno je da uvođenjem etarske grupe u bočni niz etilamonijum jonskih tečnosti dolazi do značajnog povećanja električne provodljivosti i elektrohemijskog prozora [64]. Potvrđeno je da ove jonske tečnosti u električnim dvoslojnim kondenzatorima (eng. *electric double layer capacitors*) značajno povećavaju kapacitet i elektrohemijsku stabilnost kondenzatora u odnosu na one sa klasičnim elektrolitima.

Više od dve decenije, jonske tečnosti su predlagane kao alternativa tradicionalnim rastvaračima u tečno-tečnim ekstrakcijama [85-87]. Prednosti njihove primene kao alternativnih ekstrakcionih rastvarača u odnosu na konvencionalne organske rastvarače ogleda se u njihovim jedinstvenim osobinama. Kako imaju zanemarljiv napon pare, moguće ih je na jednostavan način odvojiti od isparljivih organskih rastvarača i koristiti iznova [88,89]. Mogućnost reciklaže i ponovne upotrebe pozitivno korelira sa brojnim regulativama vezanih

za zaštitu životne sredine [90,91]. *Ebrahimi* i saradnici među prvima su proučavali uticaj hidroksilne grupe u bočnom nizu na imidazolijum katjonu za razdvajanje aromatičnih od alifatičnih komponenata [92]. Za te svrhe sintetisali su i ispitali jonsku tečnost 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum *bis*(trifluorometilsulfonil)imid ([OHC<sub>2</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]), a rastvori benzena i toluena u *n*-heptanu upotrebljeni su kao model za razdvajanje aromatičnih komponenti od alifatičnih. Ispitivani su sistemi (*n*-heptan + benzen + [OHC<sub>2</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]) i (*n*-heptan + toluen + [OHC<sub>2</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]) na 313,2 K. Na osnovu dobijenih vrednosti koeficijenata raspodele i selektivnosti pokazano je da prisustvo polarne OH grupe u alkil nizu imidazolijum katjona povećava polarnost jonskih tečnosti, njihovu selektivnost, rastvorljivost, kao i tendenciju apsorpcije aromatičnih komponenata u odnosu na jonske tečnosti bez nje [93].

Dehidracija glukoze ili fruktoze do 5-hidroksimetilfurfurala (5-HMF) upotrebom jonskih tečnosti kao rastvarača, predstavlja perspektivu proizvodnji tečnog goriva iz obnovljivih izvora energije [94,95]. U te svrhe, ispitana je primena jonske tečnosti, 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum tetrafluoroborata ([OHC<sub>2</sub>mim][BF<sub>4</sub>]) kao katalizatora za dehidraciju glukoze ili fruktoze u 5-HMF u dimetil sulfoksidu (DMSO) kao rastvaraču. Efikasnost dobijanja 5-HMF dehidracijom glukoze i prinos reakcije od 67,3 % postignut je upotrebom male količine [OHC<sub>2</sub>mim][BF<sub>4</sub>] kao katalizatora, kojeg je moguće odvojiti iz reakcione smeše destilacijom i ponovo koristiti i do šest puta bez značajnih gubitka aktivnosti. Rezultati pokazuju da prisustvo hidroksilne grupe u bočnom lancu imidazolijumovog prstena unapređuje dehidraciju glukoze i fruktoze, pri čemu se dobija veći prinos reakcije.

Najnovija istraživanja se fokusiraju na ispitivanje primene jonskih tečnosti sa hidroksilnom i etarskom grupom za uklanjanje H<sub>2</sub>S i CO<sub>2</sub> [96-98]. U cilju zamene komercijalnih hemikalija poput alkoholnih amina, ispitane su jonske tečnosti koje imaju 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum ([OHC<sub>2</sub>mim]<sup>+</sup>) kao katjon sa anjonima [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup>, trifluorometansulfonat [TFO]<sup>-</sup> i [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> na različitim temperaturama i pritiscima. Studije su pokazale da jonske tečnosti sa hidroksilnom grupom, odnosno [OHC<sub>2</sub>mim]<sup>+</sup> katjon mnogo bolje rastvaraju gasove H<sub>2</sub>S i CO<sub>2</sub> u odnosu na jonske tečnosti koje nemaju hidroksilnu grupu [96]. Prisustvo OH grupe je odlučujuće za rastvorljivost CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>S, s obzirom na to da ona učestvuje u građenju vodonične veze sa molekulom CO<sub>2</sub>. Takođe je ispitana primena 1-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazolijum tetrafluoroborata ([OHC<sub>3</sub>mim][BF<sub>4</sub>]) i 1-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazolijum hlorida ([OHC<sub>3</sub>mim][Cl]) u svrhe povećanja stepena vezivanja CO<sub>2</sub> u vodenim rastvorima alkoholnih amina. Rezultati su pokazali da zamena

$[\text{BF}_4]^-$  jona hloridnim jonom značajno povećava kapacitet i termičku stabilnost  $\text{CO}_2$  apsorbovanog u sistemu (alkoholni amin + jonska tečnost sa hidroksilnom grupom). U radovima *Huang* i saradnika ispitana je sposobnost apsorpcije  $\text{CO}_2$  od strane etarski funkcionalizovanih jonskih tečnosti sa  $[\text{C}_1\text{OC}_1\text{mim}]^+$  katjonom i različitim anjonima [99]. Nakon snimanja NMR i IC spektara utvrdili su da  $\text{CO}_2$  reaguje sa katjonom jonske tečnosti u odnosu 1:1 gradeći karbamate. Takođe, utvrđeno je da etarski funkcionalizovane jonske tečnosti na bazi amonijum jona ne pokazuju značajno bolje rezultate pri apsorpciji gasova u odnosu na nefunkcionalizovane JT.

Potencijalna primena kiseonično funkcionalizovanih jonskih tečnosti, prvenstveno hidroksilnih, je ispitana i pri sintezi različitih nanočestica. Različite istraživačke grupe su utvrdile da jonske tečnosti sa hidroksilnom grupom, 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum tetrafluoroborata ( $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{BF}_4]$ ) i 1-(2-hidroksietil)-2-metil-3-dodecilimidazolijum hlorida ( $[\text{OHC}_2\text{C}_{12}\text{mim}][\text{Cl}]$ ), mogu uspešno da se primene kao stabilizatori za sintezu nanočestica srebra [100-105]. Takođe, utvrđeno je da nije potrebno dodavati redukciono sredstvo, jer su navedene jonske tečnosti ujedno i redukciono sredstvo i stabilizatori nanočestica srebra. Za razliku od konvencionalnih rastvarača, solvatacija i stabilizacija jona metala u ovim jonskim tečnostima je veća usled favorizovanijih interakcija između soli metala i jonske tečnosti. *Yang* i saradnici su pod dejstvom ultrazvuka na niskoj temperaturi uspešno sintetisali nanočestice cink-oksida iz  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$  kao prekursora u prisustvu jonske tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{BF}_4]$  [104]. Ovaj postupak predstavlja novu metodu kombinovanja jonskih tečnosti sa ultrazvukom u cilju favorizovanja rasta različitih morfoloških nanomaterijala.

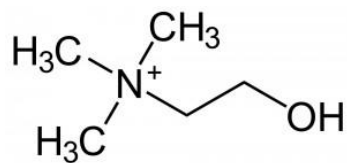
Najveću potencijalnu primenu funkcionalizacija imidazolijumovih jonskih tečnosti sa kiseonikom ima oblasti smanjenje toksičnosti i štetnog dejstva JT na životnu sredinu. Ovim načinom se značajno povećava i proširuje spektar bezbedne upotrebe u različitim procesima. Stoga je u istraživanjima *Pernak*-ove grupe, ispitana antimikrobna i antifungalna aktivnost različitih klasa etarski i hidroksil supstituisanih jonskih tečnosti na bazi piridinijuma, imidazolijuma i amonijuma sa  $[\text{BF}_4]$  i  $[\text{PF}_6]$  anjonima [106]. Dobijeni rezultati su poređeni sa alkilimidazolijum analozima i utvrđena je značajno niža toksičnost jonskih tečnosti sa hidroksilnom grupom u odnosu na nefunkcionalizovane i etarski funkcionalizovane JT. Takođe, jonske tečnosti 1-(2-hidroksietil)imidazolijum hlorid ( $[\text{OHC}_2\text{im}][\text{Cl}]$ ), 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorid ( $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ ) i 1-(2-hidroksietil)-3-butilimidazolijum hlorid ( $[\text{OHC}_2\text{bim}][\text{Cl}]$ ), su sintetisane i ispitana je njihova toksičnost i

efikasnost kao antimikrobnih agenasa. U te svrhe, odabrane su četiri vrste patogenih bakterija u koje spadaju *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Listeria monocytogenes* i *Salmonella enterica* na kojima je ispitan uticaj navedenih jonskih tečnosti [107-110]. U svim slučajevima zabeležen je usporen rast mikroorganizama sa povećanjem koncentracija jonskih tečnosti. Takođe je zapaženo da sa porastom dužine alkil lanca na imidazolovom prstenu dolazi do povećanja antimikrobnog dejstva ispitivanih jonskih tečnosti i to prema sledećem trendu:  $[\text{OHC}_2\text{bim}][\text{Cl}] > [\text{OHC}_2\text{mim}][\text{Cl}] > [\text{OHC}_2\text{im}][\text{Cl}]$ .

### 2.1.3 Jonske tečnosti na bazi holina

Na osnovu dosadašnjih istraživanja je pokazano da katjoni jonskih tečnosti imaju važnu ulogu u toksičnosti celokupne JT. Jonske tečnosti koje sadrže kvaternarne amonijum ili heterociklične alifatične katjone (piperidinium, pirolidinium) generalno pokazuju mnogo nižu toksičnost u odnosu na one jonske tečnosti koje sadrže heterociklični aromatični katjon kao što su imidazolijum ili piridinium. Dodatno uvođenje polarne hidroksilne ili nitrilne funkcionalne grupe može značajno smanjiti inhibitorski efekat jonskih tečnosti prema acetilholinesterazi (AChE).

Prema TSAR strategiji, holin (vitamin B4) je obećavajući kandidat kao katjon za sintezu netoksičnih jonskih tečnosti, jer predstavlja kvaternarni amonijum katjon sa supstituisanom polarnom hidroksilnom grupom [111]. Takođe, holin je esencijalan mikronutrijent sa ulogama u brojnim metaboličkim i fiziološkim procesima (Slika 2.4). Holin je u organizmu potreban za normalnu funkciju ćelijske membrane (za sintezu fosfolipida u ćelijskoj membrani), za sintezu neurotransmitera acetilholina, metabolizam metil grupe (za regeneraciju primarnog metilujućeg agensa *S*-adenozilmetionina), holinergičnu neurotransmisiju, transmembransku signalizaciju i lipid-holesterol transport i metabolizam. Njegov derivat, betain, važan je zbog uloge u doniranju metil grupe homocisteinu pri formiranju metionina.



Slika 2.4 Struktura holina

Koncentracija holina u organizmu varira od 7-20  $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$  u zavisnosti od načina ishrane. Ljudska ishrana je bogata holinom, posebno fosfatidilholinom, ali u uslovima povećane potrebe, npr. u trudnoći, unos ishranom može biti ograničavajući faktor. Znak disfunkcije organa kod ljudi sa deficitom holina jeste razvoj masne jetre, jer je zbog nedostatka fosfatidilholina otežano oslobađanje triacilglicerola iz jetre. Dodatni znak nedostatka holina jeste oštećenje ćelija mišića, na šta ukazuje povećana aktivnost kreatin fosfokinaze u serumu.

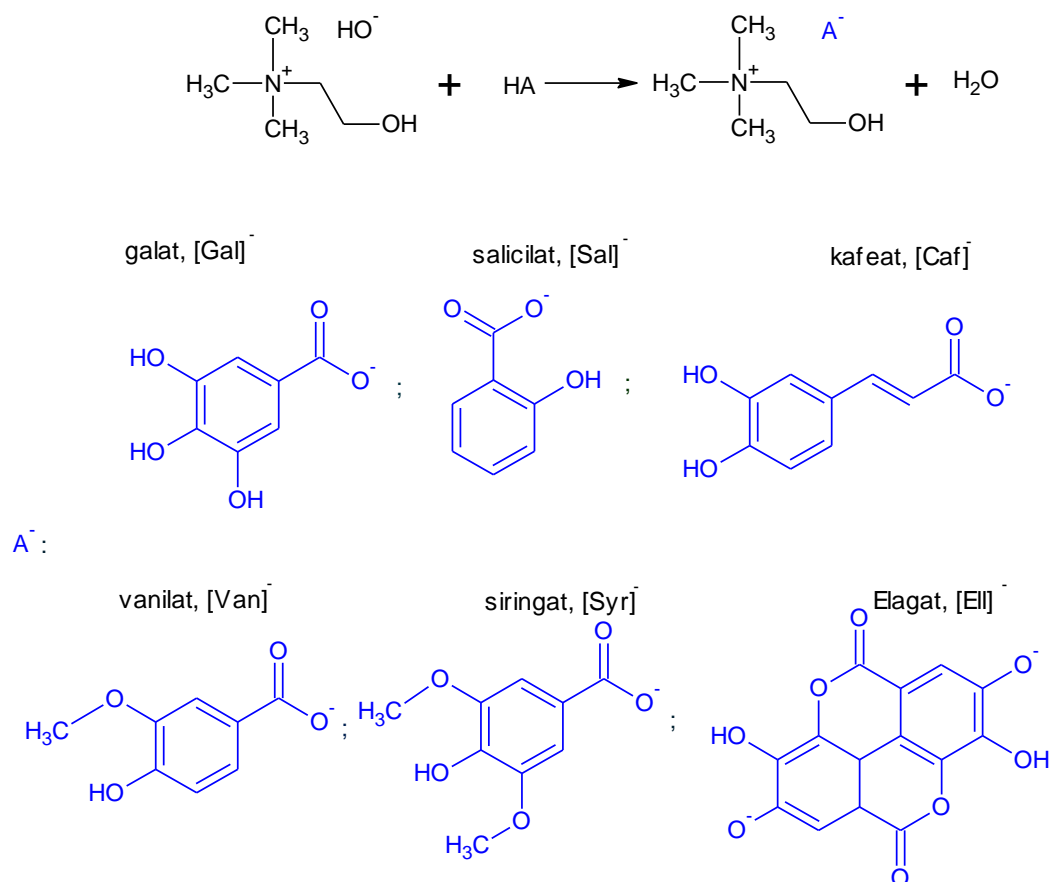
Jonske tečnosti na bazi holina imaju prednosti usled jednostavne sinteze i stabilnost na vazduhu i u vodu. Prvu JT sa holinom kao katjonom sintetisali su 2000. godine, *Abott* i saradnici [112], koji su nakon toga objavili nekoliko studija ukazujući na prednosti holina pri sintezi jonskih tečnosti. *Fukaya* i saradnici su ustanovili da JT na bazi holina imaju veću sposobnost za vezivanje vodoničnim vezama, koje gradi hidroksilna grupa holina, od konvencionalnih jonskih tečnosti, što značajno poboljšava njihove solvacione osobine [113,114]. U vodenim rastvorima utvrđeno je da se holin nalazi na granici između „borderline“ i „structure breaker“ jona, ukazujući na različitu organizaciju vode oko hidroksilne i trimetilamonijum grupe [115].

Utvrđeno je da je formiranje DNK tripleta značajno stabilizovano u jonskim tečnostima na bazi holina (holinijum dihidrogenfosfat) u odnosu na vodeni pufer sa neutralnom pH vrednošću. Ovo omogućava razvoj novih DNK materijala i ukazuje da formiranje genetskog koda može biti stabilizovano unutar ćelija koje obiluju holinom i njegovim derivatima.

U radovima *De Santis*-a i saradnika utvrđeno je da jonske tečnosti na bazi holina i aminokiselina ([Ch][AA]) imaju značajno sniženu toksičnost i poboljšanu biorazgradnju u odnosu na tetramonijum i imidazolijum analoge [116]. Takođe, zbog svojih povoljnih svojstava mogu se primenjivati kao katalizatori organskih sinteza i za pretretman biomasa. Jonska tečnost iz ove grupe holinijum prolinat, [Ch][Pro], se efikasno primenila za katalizu direktne aldolne reakcije između različitih katjona i aromatičnih aldehida u vodi.

Jonske tečnosti na bazi holina su atraktivne za farmaceutsku industriju, jer nude više mogućnosti za modifikaciju hemijskih i fizičkih svojstava (npr. tačka topljenja, hemijska stabilnost, fizička stabilnost, rastvorljivost, bioraspoloživost, brzina rastvaranja). Sa ovim ciljem, do sada je sintetisan i ispitana grupa jonskih tečnosti na bazi holina sa fenolnim anjonima koji poseduju antioksidativna i antiinflamatorna svojstva (Slika 2.5). Sinteza

holinijum salicilata ([Ch][Sal]) dovela je do povećanja rastvorljivosti u vodi (u poređenju sa salicilnom kiselinom), održavajući njena antiinflamatorna, analgetska i antipiretička svojstva, što je dovelo do njegove aktivne upotrebe u različitim medicinskim proizvodima [117].



Slika 2.5. Sinteza i hemijska struktura jonskih tečnosti na bazi holina

Antioksidativne aktivnosti prikazanih jonskih tečnosti na bazi holina povećavaju se sledećim redosledom: [Ch][Van] < [Ch][Caf] ≈ [Ch][Syr] < [Ch][Gal] < [Ch]<sub>2</sub>[Ell], pri čemu [Ch]<sub>2</sub>[Ell] ima najveću antioksidativnu aktivnost.

Takođe, sintetisane su jonske tečnosti na bazi holina sa nizom alkanoatnih anjona, koje su iskazale značajno nižu toksičnost u odnosu na odgovarajuće natrijumove soli. Pored toga što su biodegradabilne, holinijum jonske tečnosti sa karboksilatnim anjonima su izvanredni rastvarači za pojedine biljne komponente.

### 2.1.4 Toksičnost jonskih tečnosti

Sve veći broj naučnih istraživanja podiže svest o činjenici da većina komercijalnih jonskih tečnosti pokazuje značajnu toksičnost u vodenoj sredini, dok se sa druge strane, malo toga zna o biorazgradivosti, apsorpciji i desorpciji i drugim ekološkim aspektima ovih



supstanci. Uprkos činjenici da smanjuju rizik od zagađenja vazduha zbog neznatne isparljivosti, značajna karakteristika JT je odlična rastvorljivost u vodi, što ih čini potencijalnim zagađivačima vodene sredine. Svojstva koja se smatraju pozitivnim u industrijskom smislu (hemijaska i termička stabilnost, neisparljivost, nezapaljivost) ujedno predstavljaju i ekološku pretnju jer se supstance takvih karakteristika teško mogu razgraditi [118,119].

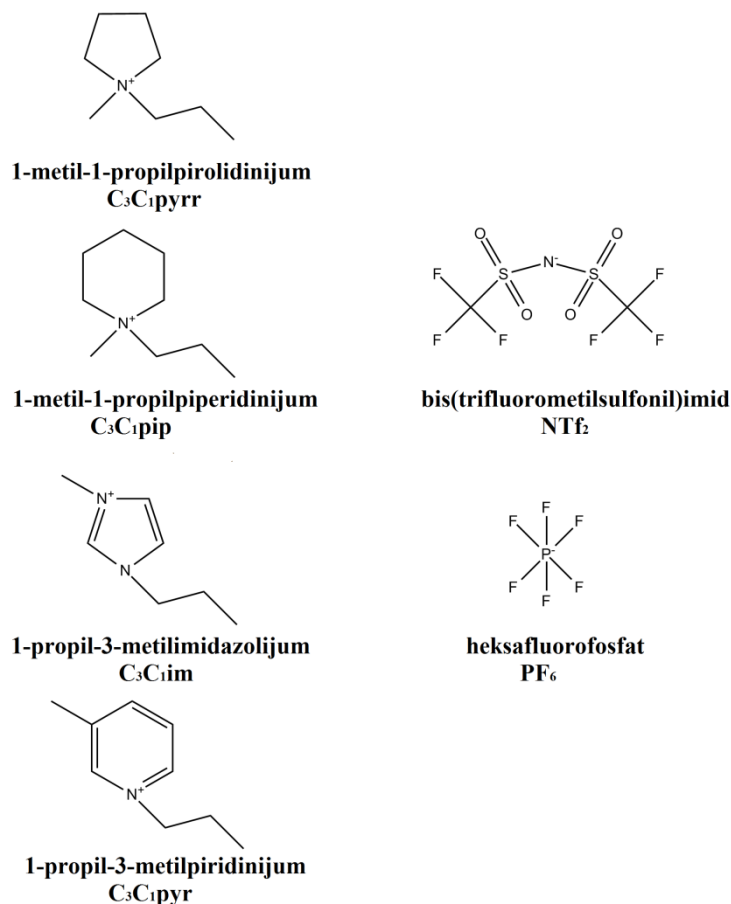
Hidrofilnost, odnosno hidrofobnost JT se smatra jednim od osnovnih parametara koji određuju toksičnost [120-127]. Upravo zbog toga važno je proučiti strukturu jedinjenja kako bi se mogla predvideti toksičnost i kako bi se sinteza mogla voditi u pravcu ekološki prihvatljivih materija. *Peric* i saradnici su na seriji različitih jonskih tečnosti pokazali da su kopneni organizmi, pre svega više biljke, osetljivije na JT nego različiti sojevi bakterija [121]. Ustanovljeno je da komponente kompleksnije molekulske strukture češće uzrokuju inhibiciju u razvoju bioloških sistema od komponenata jednostavnije strukture. Sam mehanizam toksičnosti JT nije u potpunosti proučen i ustanovljen, ali je neosporna veza između hidrofobnosti i toksičnosti.

*Matzke* i saradnici su proučavali toksičnost 1-alkil-3-metilimidazolijumovih JT na vodenim i kopnenim organizmima i ustanovljeno je da različiti organski i neorganski anjoni, poput  $[\text{Cl}]^-$ ,  $[\text{BF}_4]^-$ ,  $[\text{NTf}_2]^-$ ,  $[(\text{CF}_3)_2\text{N}]^-$ , ne utiču značajnije na toksičnost. Izraženiji je uticaj dužine alkil niza u supstituentu katjona, nego uticaj samog anjona [125].

U različitim istraživanjima utvrđeno je da aromatični katjoni, imidazolijum i pirolidinijum uzrokuju značajniju toksičnost jonskih tečnosti u odnosu na JT sa alifatičnim katjonima. Dalje, utvrđeno je da su katjoni šestočlanog prstena uvek toksičniji od petočlanih [124-126].

U radovima *Petković* i saradnika ispitan je efekat različitih aromatičnih prstenova u katjonima JT (piridinijuma -  $[\text{pyr}]^+$ , piperidinijuma -  $[\text{pip}]^+$ , pirolidinijuma -  $[\text{pyrr}]^+$  i imidazolijuma -  $[\text{im}]^+$ ) na sveukupnu toksičnost [127]. Anjonske komponente su bile  $[\text{NTf}_2]^-$  i  $[\text{PF}_6]^-$ . Utvrđeno je da za oba anjona toksičnost raste u nizu:  $[\text{C}_3\text{C}_1\text{pyrr}]^+ < [\text{C}_3\text{C}_1\text{pip}]^+ < [\text{C}_3\text{C}_1\text{im}]^+ < [\text{C}_3\text{C}_1\text{pyr}]^+$ , gde je:  $[\text{C}_3\text{C}_1\text{pyrr}]^+$  1-metil-1-propilpirolidinijum,  $[\text{C}_3\text{C}_1\text{pip}]^+$  1-metil-1-propilpiperidinijum,  $[\text{C}_3\text{C}_1\text{im}]^+$  1-propil-3-metilimidazolijum i  $[\text{C}_3\text{C}_1\text{pyr}]^+$  1-propil-3-metilpiridinijum (Slika 2.6). Ovi rezultati ulazuju na to da se, prema toksičnosti, katjoni mogu razvrstati u dve grupe. Jedna grupa predstavlja heterociklične alifatične katjone bazirane na piperidinu i pirolidinu, dok u drugu grupu spadaju heterociklični aromatični katjoni bazirani na imidazolovom i piridinskom prstenu. Sličan trend je poslednjih godina potvrđen u velikom

broju radova, ukazujući na značajniju toksičnost katjona koji sadrže delokalizovani  $\pi$ - $\pi$  elektronski oblak.



Slika 2.6. Strukture jonskih tečnosti sa heterocikličnim katjonima

Takođe, u radovima *Matzke*-a, *Stolte*-a i *Samori*-ja ustanovljena je pravilnost da sa dužinom i razgranatošću alkil niza u supstituentu raste toksičnost JT [125,128,129]. Rezultati ovih istraživačkih grupa pokazuju da su od imidazolijumovih JT sa alkil bočnim nizom najtoksičnije JT koje kao supstituent sadrže decil i dodecil niz, nezavisno od anjona. Uvođenjem različitih polarnih grupa, čak i u duže bočne alkil lance ustanovljena je značajna redukcija toksičnosti usred smanjenja lipofilnosti. Naime, nesupstituisan dugačak bočni niz je strukturno sličan deterdžentima, pesticidima i antibioticima, pa zbog toga verovatno razaraju ćelijsku membranu na sličan način, što se ispoljava kao toksični efekat ovih supstanci. Konkretno, dugi alkil nizovi prisutni u katjonu doprinose lipofilnoj prirodi ovih supstanci, te povećavaju mogućnost interakcije JT sa fosfolipidnim dvoslojem i hidrofobnim membranskim proteinima. Posledica toga je remećenje fizioloških funkcija membrane.

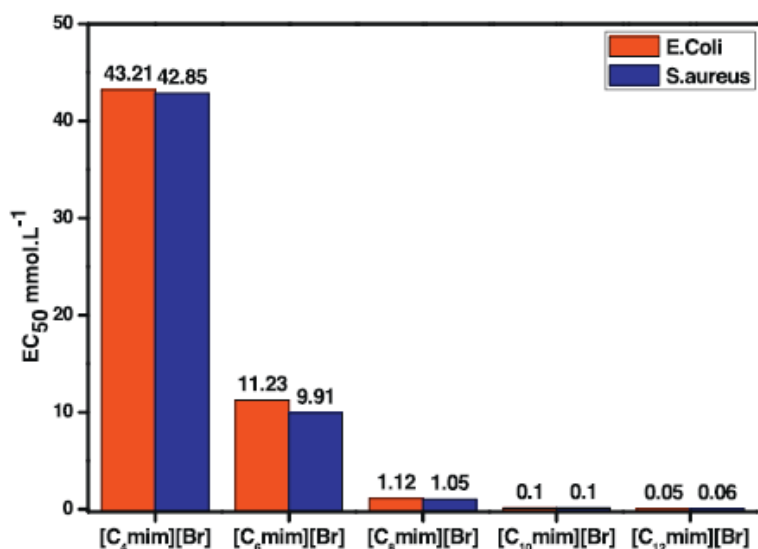
#### 2.1.4.1 Baktericidno dejstvo jonskih tečnosti na bazi imidazola

Bakterije su idealni organizmi za testiranje toksičnosti JT prvenstveno zbog kratkog perioda inkubacije i mogućnosti brzog dobijanja preliminarnih rezultata o toksičnosti. U različitim istraživanjima utvrđeno je da se toksičnost povećava sa dužinom alkil niza na supstituentu, bilo da se radi o imidazolijumovim ili nekim drugim JT. Efekat je uočen na različitim bakterijama.

*Docherty i Kulpa* su ispitivali toksičnost na grupi mikroorganizama sa različitim fiziološkim karakteristikama [130]. Otkriveno je da imidazolijum bromidi koji u svojoj strukturi imaju heksil i oktil niz pokazuju značajnu baktericidnu aktivnost prema sledećim bakterijskim kulturama: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Pseudomonas fluorescens*. Anjon praktično ne utiče na baktericidno svojstvo imidazolijumovih JT, što ukazuje na to da je za toksičnost JT prvenstveno odgovoran katjon. Antibakterijsko dejstvo podrazumeva ne samo inhibiciju rasta bakterija, već i sprečavanje njihovog razmnožavanja.

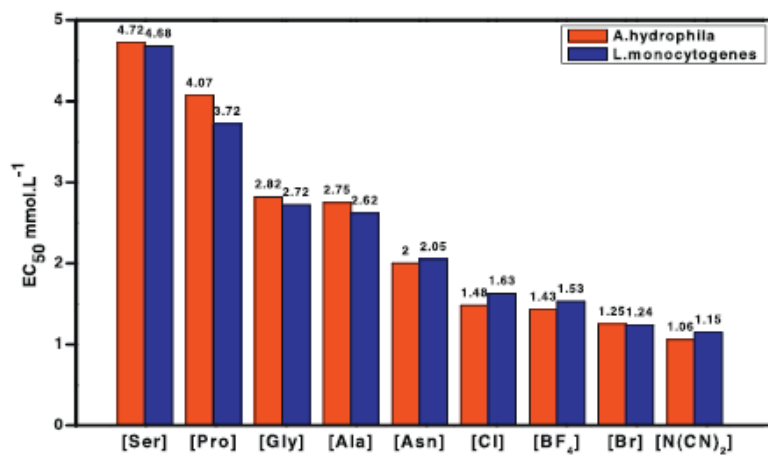
Istraživanje predvođeno od strane različitih autora koji su se bavili ispitivanjem rasta različitih patogenih bakterija: *Listeria monocytogenes* LA, *Staphylococcus aureus* S244, *Escherichia coli* E149 i *Aeromonas hydrophila* A97 [131-133]. Ispitivan je uticaj serije 1-metil-3-alkilimidazolijum bromidnih jonskih tečnosti,  $[C_n\text{mim}][\text{Br}]$ , gde je  $n = 4, 6, 8, 10, 12$ ). Toksičnost ispitivanih jonskih tečnosti je bila u direktnoj korelaciji sa dužinom alkil niza na imidazolovom prstenu.

Na Slici 2.7 prikazana je toksičnost svih proučavanih JT  $[C_n\text{mim}][\text{Br}]$  (gde je  $n = 4, 6, 8, 10, 12$ ) prema *E. coli* i *S. aureus*. Prikazane su i polovine maksimalne efektivne koncentracije ( $EC_{50}$ ) koja se odnosi na koncentraciju toksikanta koji indukuje odgovor 50% jedinki populacije koje su izložene dejstvu supstance u toku unapred definisanog perioda. To je mera toksične aktivnosti određene supstance, odnosno za manje vrednost  $EC_{50}$  toksičnost je izraženija.



Slika 2.7. Uticaj dužine alkil niza [C<sub>n</sub>mim][Br] jonskih tečnosti na toksičnost prema *E. coli* i *S. Aureus*

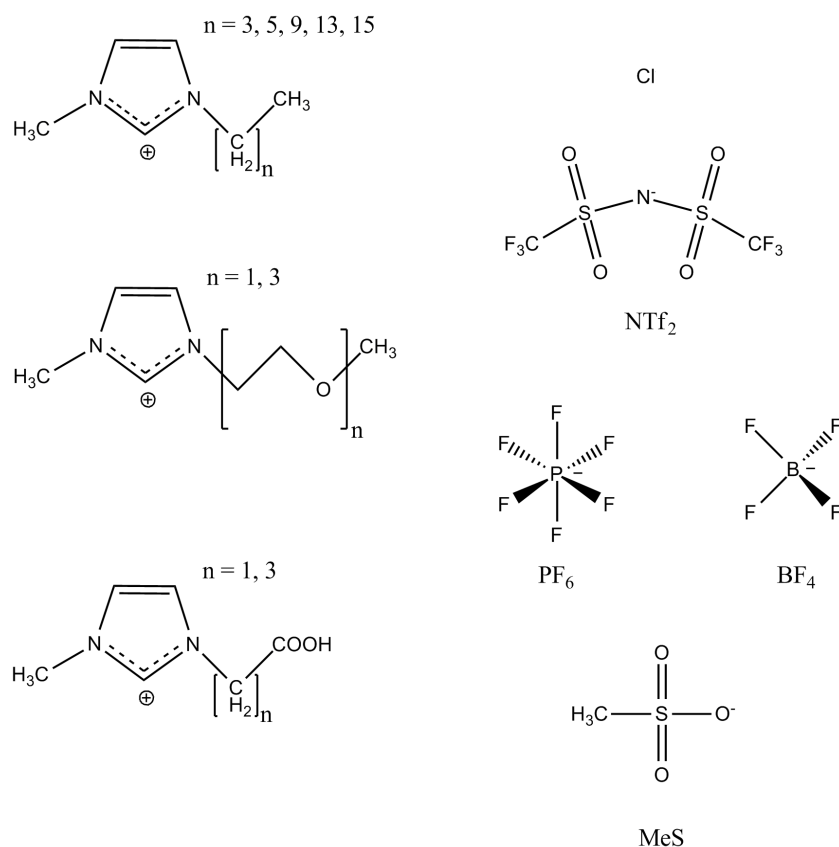
Ista istraživačka grupa ispitivala je uticaj anjona na toksičnost. [C<sub>8</sub>mim] katjon i to: [N(CN)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, [Cl]<sup>-</sup>, [Br]<sup>-</sup>, glicinata [Gly]<sup>-</sup>, alaninata [Ala]<sup>-</sup>, serinata [Ser]<sup>-</sup>, prolinata [Pro]<sup>-</sup> i asparaginata [Asn]<sup>-</sup>. Utvrđeno je da toksičnost opada u nizu: [N(CN)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> > [Br]<sup>-</sup> > [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> > [Cl]<sup>-</sup> > [Asn]<sup>-</sup> > [Ala]<sup>-</sup> > [Gly]<sup>-</sup> > [Pro]<sup>-</sup> > [Ser]<sup>-</sup> (Slika 2.8), što pokazuje uticaj anjona na otrovnost prema *A. hydrophila* i *L. monocytogenes*. Kao što je i očekivano, biokompatibilni anjoni pokazuju znatno manju toksičnost.



Slika 2.8. Uticaj anjona na toksičnost [C<sub>8</sub>mim] jonskih tečnosti prema *A. hydrophila* i *L. monocytogenes*

### 2.1.4.2 Fungicidno dejstvo jonskih tečnosti na bazi imidazola

Danas je broj antifungalnih lekova vrlo ograničen, naročito u poređenju sa antibakterijskim. Ova činjenica otežava prevazilaženje rezistentnosti na antifungalne lekove, što dovodi do toga da gljivične infekcije postaju sve veći zdravstveni problem. Jedinstvene fizičke, hemijske, termičke osobine, a naročito amfifilično svojstvo značajno je sa aspekta farmaceutske primene ovih supstanci. Upravo ta činjenica je motivisala istraživačku grupu *Schrekker-a* i saradnika da sprovede studiju o antifungalnoj aktivnosti 1-metilimidazolijumovih JT [134]. U položaju N3 uvedeni su sledeći supstituenti:  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  ( $n = 3, 5, 9, 13, 15$ );  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  ( $n = 1, 3$ );  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  ( $n = 1, 3$ ), a anjoni su  $[\text{Cl}]^-$ ,  $[\text{BF}_4]^-$ ,  $[\text{NTf}_2]^-$ ,  $[\text{H}_3\text{CSO}_3]^-$ ,  $[\text{PF}_6]^-$  (Slika 2.9).

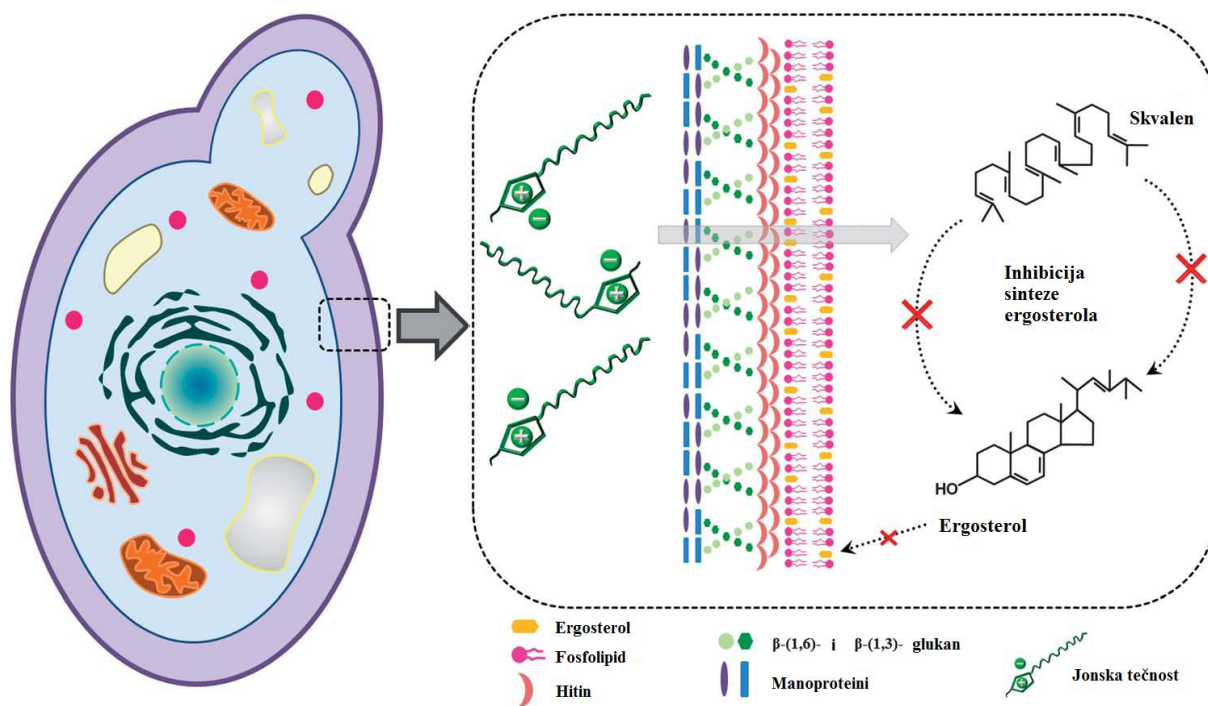


**Slika 2.9.** Katjon-anjon kombinacije korišćene u antifungalnom skriningu

Od ispitanih imidazolijumovih JT inhibitornu aktivnost pri koncentraciji od  $500 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  prema izolatima *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* i *Trichosporon asahii* su pokazale jonske tečnosti sa  $n = 9, 13$  i  $15$ , nezavisno od anjona. Jonska tečnost  $[\text{C}_{16}\text{mim}][\text{Cl}]$  pokazala je najjaču antifungalnu aktivnost sa minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) od  $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  prema svim testiranim izolatima. MIC

predstavlja najnižju koncentraciju antimikrobnog agensa kojom se inhibira vidljiva proliferacija mikroorganizma nakon inkubacije. Ova vrednost MIC od  $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  je mnogo niža od vrednosti standardnih antifungalnih lekova. Važnost ovog otkrića ogleda se i u tome što su ovi patogeni na kojima je vršeno testiranje podložni građenju biofilma. Biofilm je slojeviti omotač sačinjen od polisaharida i proteina koji stvaraju bakterije i gljive kao zaštitni omotač. Kao posledica njegovog formiranja petsto puta je teže usmrtiti bakterije ili gljive što i uzrokuje rezistentnost mikroorganizama na različite lekove i agense.

Ustanovljeno je da se inhibitorna aktivnost JT na bazi imidazolijumovog prstena ispoljava u dva nivoa (Slika 2.10). Prvo, JT usled svoje amfifilne prirode (poseduju i hidrofoban i hidrofilan deo molekula) prodire kroz biofilm i na taj način dospeva do fosfolipidnog dvosloja ćelijske membrane gljive [135-148]. Drugi nivo aktivnosti predstavlja pravi inhibicioni efekat ovih JT. Naime, zaključeno je da *N*-supstituisane metilimidazolijumove soli inhibiraju enzim lanosterol 14- $\alpha$ -demetilazu i na taj način sprečavaju biosintezu ergosterola. Ovo je krucijalan korak u inhibiciji, jer je ergosterol komponenta ćelijske membrane gljiva, gde ima istu ulogu kao holesterol u životinjskim i humanim ćelijama. Tako se razara ćelijska membrana gljiva i onemogućava njihov rast. Obzirom na to da su JT soli, one remete i osmotski pritisak u ćelijama. Prisustvo JT u ćelijama može izazvati “*salting out*” efekat što rezultira u koagulaciji proteina.



Slika 2.10. Šematski prikaz mehanizma delovanja JT na ćeliju gljiva

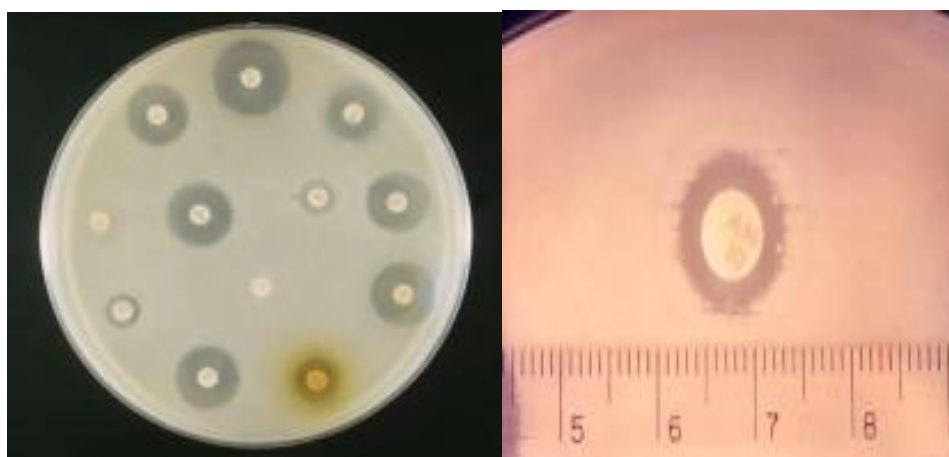
Može se zaključiti da su navedene JT na bazi imidazolovog prstena jaki antifungalni agensi koji pokazuju veliki potencijal u farmaceutskoj, poljoprivrednoj i fitofarmaceutskoj primeni.

#### 2.1.4.3 Metode određivanja toksičnosti

Kako su toksični efekti jonskih tečnosti na biološke sisteme neosporni, potrebno je detaljnije objasniti različite toksikološke sisteme kojima se utvrđuje štetnost ovih supstanci. Najznačajniji kriterijum po kom se testovi toksičnosti razlikuju jeste kompleksnost živog organizma na kom je rađeno testiranje. Takođe, drugi kriterijum jeste način na koji se otrovnost ispoljava, tj. da li je u pitanju letalni efekat ispitivane supstance ili se uticaj detektuje u vidu teratogenog, karcinogenog efekta, genotoksičnosti itd.

Bakterije i gljive predstavljaju idealne organizme za određivanje toksičnosti, prvenstveno zbog toga što imaju kratko generacijsko vreme. Sa druge strane, ukoliko supstanca pokaže baktericidno (fungicidno) dejstvo prema određenim kulturama, može se razmatrati eventualna upotreba iste u farmaceutskoj industriji. Najčešće korišćen test za ovu grupu organizama jeste antibakterijski (antifungalni) skrining. On podrazumeva dve metode: Disk difuzionu (DDM) i dilucionu metodu (DM).

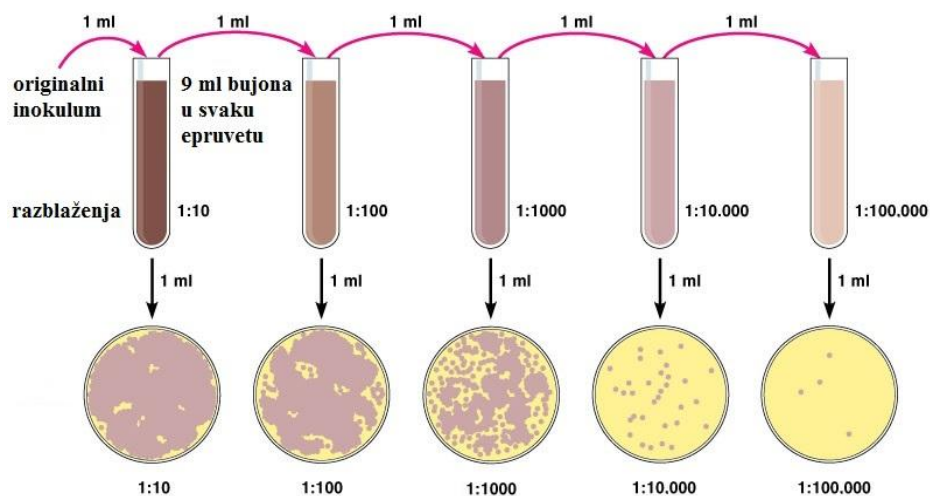
Disk difuzionu metoda utvrđuje osetljivost bakterijske kulture merenjem veličine prečnika inhibitorne zone (mm) (Slika 2.11).



*Slika 2.11. Petri ploča sa vidljivim inhibitornim zonama*

Diluciona metoda utvrđuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) i minimalnu baktericidnu koncentraciju (MBC), odnosno minimalnu fungicidnu koncentraciju (MFC), preko serije razređenja antimikrobnog agensa (Slika 2.12). MBC (MFC) predstavlja

minimalnu koncentraciju agensa koja je potrebna da bi se ispitivani organizam usmrtio, dok MIC predstavlja najnižu koncentraciju antimikrobnog agensa kojom se inhibira vidljiva proliferacija mikroorganizma nakon inkubacije.



Slika 2.12. Diluciona metoda

Druga rasprostranjena metoda za određivanje toksičnosti koja podrazumeva ispitivanje na biološki složenijem organizmu jeste *bioesej Artemia salina* [149,150]. *Artemia salina* spada u grupu zglavkara (*Arthropoda*), sa podtipom *Crustacea* (rakovi) (Slika 2.13).

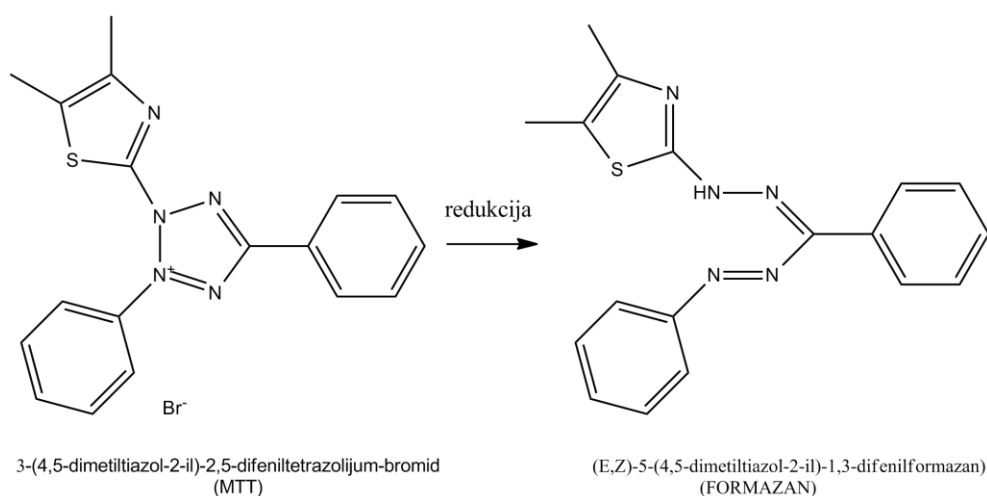


Slika 2.13. *Artemia salina*

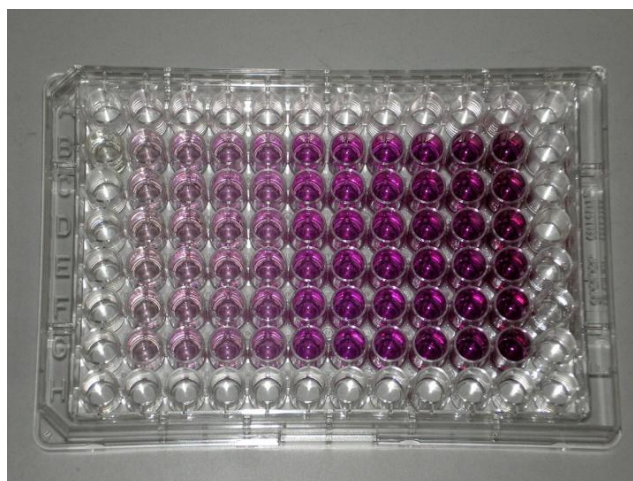
Ovaj organizam je idealan za bioesej jer pokazuje visoku osetljivost na veliki broj različitih jedinjenja, a ujedno ga karakteriše i vrlo lak uzgoj. Larve *A. salina*, ukoliko se čuvaju na tamnom i hladnom mestu, ostaju vijabilna i nekoliko godina. Jaja se lako inkubiraju u veštačkoj morskoj vodi i nakon što se larve izlegu, račići se mogu koristiti u testu. Sam bioesej podrazumeva pravljenje serije razređenja JT i brojanje mrtvih jedinki pod lupom. Procenat mortaliteta se izražava preko  $LC_{50}$  vrednosti koja predstavlja letalnu koncentraciju potrebnu da se usmrti 50% populacije test organizma na kome se ispituje toksičnost.



Još jedan od popularnih i brzih testova jeste MTT test (MTT = 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromid). On najčešće podrazumeva *in vitro* ispitivanje na humanim ćelijama, odnosno ispituje uticaj potencijalno toksičnog agensa na ćelijsku proliferaciju. MTT test je kolorimetrijski test za procenu metaboličke aktivnosti ćelija. Karakteriše ga činjenica da enzimi NAD(P)H-zavisne ćelijske oksidoreduktaze mogu, pod određenim uslovima, odražavati brojčano stanje prisutnih vijabilnih ćelija. Svojstvo ovih enzima jeste redukcija boje na bazi tetrazolijuma: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromida (MTT) do nerastvornog oblika formazana (Slika 2.14), koji je ljubičaste boje (Slika 2.15). Formazan se potom može rastvoriti i kvantitativno spektrofotometrijski odrediti.



**Slika 2.14.** Redukcija MTT do formazana



**Slika 2.15.** Mikrotitar ploča nakon MTT testa

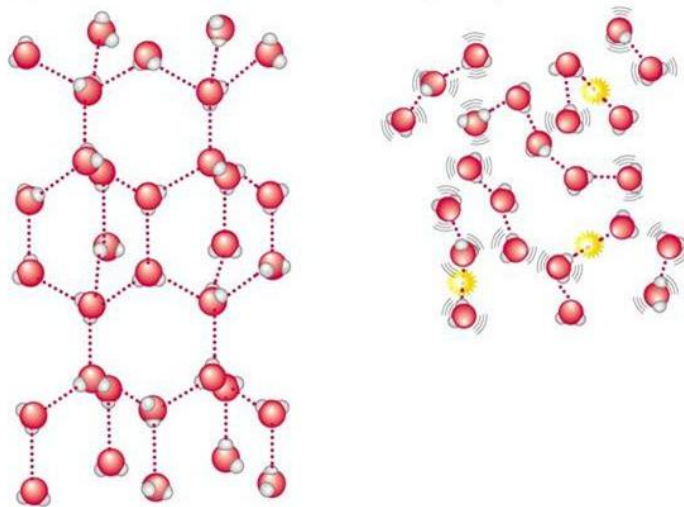
Redukcija boje na bazi tetrazolijuma zavisi od grupe enzima pod nazivom NAD(P)H-zavisne oksidoreduktaze koji su prisutni u citosolu metabolički aktivnih ćelija. Kada se pod

dejavtom toksikanta uoči smanjen intenzitet ljubičaste boje (odnosno manje formazana), zaključuje se da je došlo do smanjenja ćelijske vijabilnosti ili ćelijske smrti.

## 2.2 Interakcije jonskih jedinjenja sa vodom

### 2.2.1 Struktura vode

Molekuli vode su međusobno povezani vodoničnim vezama, gradeći polimerne strukture sa malom entropijom. Utvrđeno je da su molekuli vode u ledu međusobno povezani vodoničnim vezama sa četiri susedna molekula, gradeći pravilnu tetraedarsku strukutru (Slika 2.16). Na temperaturama iznad 273,15 K (tačka topljenja leda) dolazi do narušavanja kristalne strukture leda i slobodnog kretanja molekula vode, pri čemu se vodonične veze između njih neprekidno raskidaju i formiraju. Računarske simulacije molekulske dinamike i spektroskopska merenja ukazuju da je broj vodoničnih veza u tečnoj vodi pri normalnim uslovima manji od broja vodoničnih veza u ledu, što ukazuje da u tečnoj fazi postoje molekuli vode sa tetraedarskim okruženjem, ali i oni koji imaju manji broj vodoničnih veza i koji ne moraju da budu u tetraedarskom rasporedu u odnosu na okolne molekule [151,152]. Ovi molekuli popunjavaju šupljine koje su nastale pravilnim tetraedarskim uređenjem i zbog toga tečna voda ima veću gustinu od leda. Spektroskopska merenja su pokazala da u tečnoj vodi postoji oko 20% molekula vode sa tetraedarskim okruženjem koji su međusobno povezani (grupisani) u obliku prstena i lanaca. Ti agregati imaju molekule vode povezane na isti način kao u ledu pa samim tim manju gustinu od „ostatka“ vode. Zbog toga se često nazivaju „ledeni breg“ (eng. *ice-berg*), jer podsećaju na ledene sante koje plivaju po vodi.

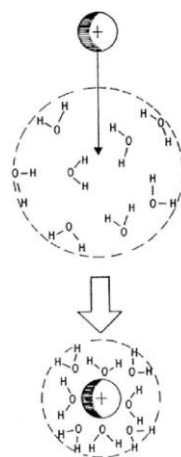


Slika 2.16. Struktura leda

Struktura tečne vode

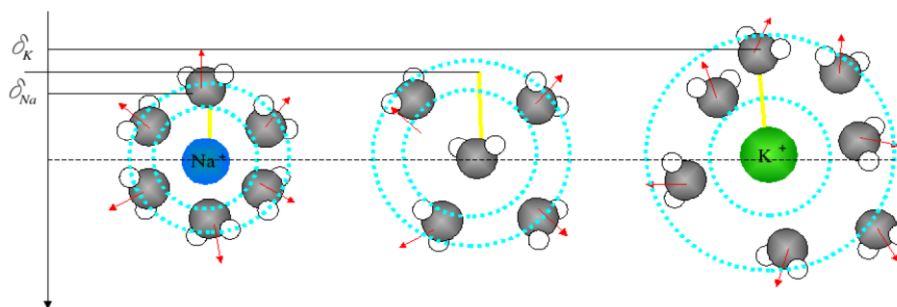
## 2.2.2 Uticaj jona na strukturu vode

Neorganski joni svojim elektrostatičkim poljem utiču na polarne molekule vode, koji ih okružuju stvarajući oko njih hidratacioni omotač. Poznato je da joni manjeg radijusa i većeg naelektrisanja, odnosno joni koji imaju veću gustinu naelektrisanja, jače privlače molekule vode, odnosno da su ti joni jače vezani u njihovom hidratacionom omotaču [151-153]. To dovodi do promene u strukturi i načinu povezivanja molekula vode u okruženju jona u odnosu na čistu vodu. Ukoliko dodati jon jače privlači molekule vode nego što bi to činio drugi molekul vode u čistoj vodi onda za te katjone kažemo da su *structure maker* (*cosmotropes*). To praktično znači da ti joni povećavaju stepen povezivanja molekula vode u svom okruženju, odnosno u prvoj i drugoj hidratacionoj sferi. Ova osobina dovodi do blage distorzije vodonične mreže u okolini jona (Slika 2.17).



Slika 2.17. Obrazovanje hidratacione sfere u blizini jona

Sa druge strane, ukoliko je rastojanje centara naelektrisanja katjona i kiseonika iz vode veće od rastojanja između samih kiseonika iz vode, ti joni se nazivaju *structure breaker* (*chaotropes*), odnosno ti joni „guraju“ molekule vode od sebe i čine vodu manje uređenom. Da li će neki jon imati *structure makers* ili *structure breakers* osobine zavisi isključivo od njegovog naelektrisanja i radijusa. Na primer,  $\text{Na}^+$  jon se klasifikuje kao *structure maker*, dok je  $\text{K}^+$  jon *structure breaker*, ( $r(\text{Na}^+) = 0,102 \text{ nm}$ ,  $r(\text{K}^+) = 0,138 \text{ nm}$ ), odnosno rastojanje između centara naelektrisanja i atoma kiseonika je u slučaju  $\text{Na}^+$  jona kraće, a u slučaju  $\text{K}^+$  jona duže u odnosu na rastojanje između atoma kiseonika u čistoj vodi (Slika 2.18) [153-156].

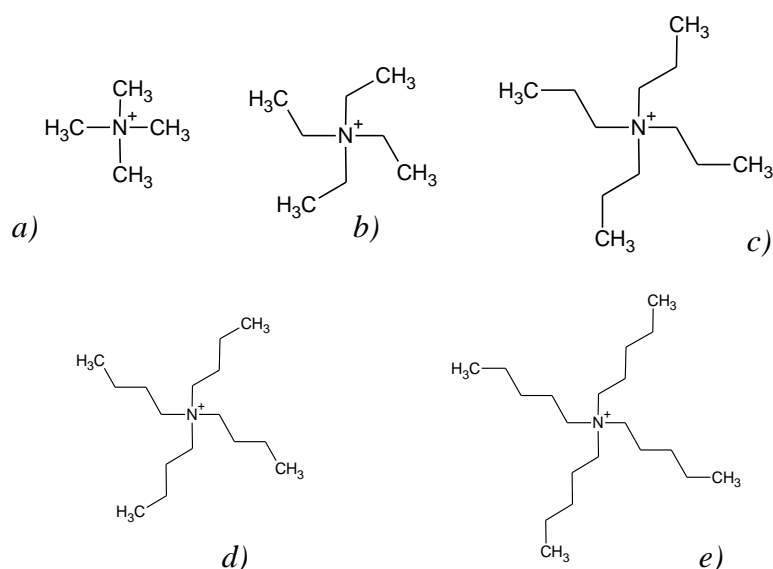


**Slika 2.18.** Uticaj *structure makers* ( $\text{Na}^+$ ) i *structure breakers* ( $\text{K}^+$ ) jona na molekule vode

Iz svega napisanog možemo da zaključimo da će *structure making* osobine najviše ispoljiti joni sa manjim radijusom i što većim pozitivnim naelektrisanjem ( $\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{NH}_4^+$ ) odnosno jako hidratirani joni. Naravno sve ovo važi i za anjone, koji takođe imaju svoju hidratacionu sferu, jedino što su dipoli vode obrnuto orijentisani u odnosu na katjone. I u slučaju anjona, *structure making* osobine ispoljiće joni sa manjim radijusom i većim negativnim naelektrisanjem ( $\text{F}^- \approx \text{SO}_4^{2-} > \text{HPO}_4^{2-} > \text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{ClO}_3^- > \text{I}^- > \text{ClO}_4^-$ ) [151,157,158].

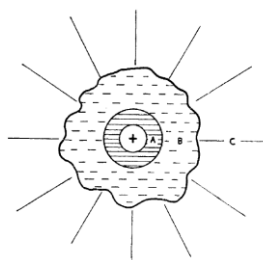
Sa druge strane, jonske tečnosti se sastoje od velikih organskih katjona najčešće na bazi imidazolijum, piroolidinijum i tetraalkilamonijum jona i njihova hidratacija molekulima vode još nije dobro proučena. Zaključci izvedeni za male neorganske jone sa lokalizovanim centrima naelektrisanja ne mogu biti primenjeni na asimetrične katjone sa delokalizovanim naelektrisanjem koji su obično konstituenti jonskih tečnosti [159]. Stoga su *Pandey* i saradnici na osnovu merenja viskoznosti jonskih tečnosti došli do zaključka da 1-butil-3-metilimidazolijum jon,  $[\text{Bmim}]^+$ , ima izražena *structure making* (*cosmotropic*) svojstva. Sa druge strane, računarske simulacije za katjon 1-metil-3-metilimidazolijum  $[\text{Mmim}]^+$ , koji ima jedan bočni niz kraći za 3 C-atoma u odnosu na  $[\text{Bmim}]^+$ , ukazuju na to da ovaj jon ima *structure breaking* (*chaotropes*) osobine. Kako  $[\text{Bmim}]^+$  ima definitivno velik jonski radijus, jedinično naelektrisanje i alkil supstituente sa hidrofobnim osobinama, njegove *structure making* osobine ne možemo jednostavno pripisati jakim hidratacionim svojstvima, kao u slučaju neorganskih katjona. Poznato je da  $[\text{Bmim}]^+$  ima pozitivno naelektrisanje koje je delokalizovano između N1-C2-N3, dok je ostatak katjona hidrofoban [151]. Ovaj jon možemo da uporedimo sa tetraalkilamonijum jonima (Slika 2.19) čije su *structure making / breaking* osobine dobro proučene. Na osnovu merenja viskoznosti, konduktometrije i volumetrijskih osobina vodenih rastvora tetraalkilamonijum jona, zaključeno je da tetrametilamonijum jon ( $\text{Me}_4\text{N}^+$ ) ima *structure breaking* osobine, tetraetilamonijum jon ( $\text{Et}_4\text{N}^+$ ) se nalazi na granici,

dok tetrapropilamonijum jon ( $\text{Pr}_4\text{N}^+$ ), tetrabutilamonijum jon ( $\text{Bu}_4\text{N}^+$ ) i tetrapentilamonijum jon ( $\text{Pe}_4\text{N}^+$ ) imaju *structure making* osobine. Ovakvo ponašanje ovih tetraalkilamonijum jona i njihov uticaj na strukturno uređenje vode objašnjeno je tzv. *hidrofobnom hidratacijom* [160]. Naime, u navedenim radovima se navodi da hidrofobni molekuli kada se dodaju u vodu „guraju“ od sebe molekule vode tako da se oko njih stvara jedan prsten od molekula vode (klasterne strukture) koji ima veću gustinu od ostatka vode. Ovi procesi su praćeni negativnom promenom entalpije usled povećanog broja *Van der Waals*-ovih interakcija (oslobađa se toplota) i negativnom promenom entropije usled povećanja uređenosti molekula vode u prstenu. Zbog toga možemo da pretpostavimo da se oko hidrofobnih delova katjona jonskih tečnosti koji sadrže duže alkil supstituente u bočnom lancu dešavaju slične situacije. Takođe, neke studije su pretpostavile da delokalizovano pozitivno naelektrisanje u imidazolovom prstenu između N1-C2-N3 privlači polarne molekule vode koji takođe povećavaju lokalnu uređenost molekula vode.



**Slika 2.19.** Strukture a) tetrametilamonijum jona, b) tetraetilamonijum jona, c) tetrapropilamonijum jona, d) tetrabutilamonijum jona i e) tetrapentilamonijum jona

U cilju boljeg razumevanja uticaja jona na strukturu vode, *Frank i Wen* su predložili model solvatisanog neorganskog jona u vodenim rastvorima [161]. Po tom modelu, jon je okružen molekulima vode koji su grupisani u tri koncentrične sfere (Slika 2.20).



**Slika 2.20.** Šematski prikaz uticaja jona na strukturu vode: A- oblast imobilisanih molekula vode koji okružuju jon, B-oblast *structure making / breaking* efekta jona na orijentaciju dipola vode i C- oblast u kojima su molekuli vode orijentisani kao u „običnoj“ vodi

U prvoj sferi (A), molekuli vode su pod dejstvom snažnog elektrostatičkog polja jona pravilno raspoređeni oko njega i praktično su nepokretni. Ovaj region predstavlja oblast sa većom uređenošću molekula vode u odnosu na „običnu“ vodu. Sfera C je oblast u kojoj se ne oseća dejstvo naelektrisanja jona i tu su molekuli raspoređeni na uobičajen način, odnosno kao u čistoj vodi. Na kraju, region B predstavlja oblast u kojoj elektrostatičko polje nije dovoljno snažno da izvrši potpuno orijentaciju dipola vode (kao u sferi A) već samo delimično. Međutim, to delovanje je dovoljno da molekuli vode imaju orijentaciju koja je drugačija nego što je u čistoj vodi, odnosno da se poremeti način povezivanja molekula vode preko H-veza u čistoj vodi. Zbog toga molekuli vode u toj sferi imaju manje uređenu strukturu nego u čistoj vodi. Joni sa *structure making* tendencijom će zadržati više molekula vode u sferi A, pa će njihovo dejstvo na molekule vode u sferi B biti manje izraženo. Sa druge strane, *structure breaking* joni će teže imobilisati molekule vode u sferi A pa će njihovo dejstvo na molekule vode u sferi B biti izraženije. Iz ovog modela proizilazi, da je za *structure making / breaking* osobine jona najvažnije ponašanje molekula izvan hidratacione sfere jona, odnosno iza one oblasti u kojoj su molekuli vode snažno imobilisani. Upravo taj zaključak je doveo do toga da brojne moćne i savremene instrumentalne tehnike, poput difrakcije X-zraka ili neutrona, ne mogu puno da pomognu pri određivanju da li neki jon ima *making* ili *breaking* osobine, na šta je ukazao *Marcus* u svom radu. [151] Naime, ove metode zahtevaju prisustvo jona u velikim koncentracijama pri kojima su rastojanja između njih jako mala, pa se praktično sfera B ne može formirati, odnosno nije moguće ispitati uticaj jona na molekule vode izvan svoje hidratacione sfere. Mnogo bolje rezultate koji su u većoj saglasnosti su imala viskozimetrijska, konduktometrijska i volumetrijska merenja, zatim izračunavanja raznih termodinamičkih parametara koji opisuje hidrataciju jona, kao i računarske simulacije, u kojim su postavljeni modeli sa malim koncentracijama jona u rastvoru.

### 2.2.3 Uticaj *structure making / breaking* jona na funkciju biomolekula

Poznato je da različiti neorganski i organski joni imaju značajan uticaj na biomolekule, poput peptida, lipida i nukleinskih kiselina. Fenomenološki pojam, koji se najčešće koristi za opisivanje uticaja jona na različite biomolekule, najčešće proteine, jeste "stabilnost". Naime, pojedini joni imaju visoku tendenciju da denaturišu proteine, razarajući njihove više nivoe strukture izazivajući njihovo taloženje (isoljavanje, eng. *salting-out*). Ovaj proces podrazumeva narušavanje vodoničnih veza i dipol interakcija unutar proteina dovodeći do "odmotavanja" proteina čineći njegove hidrofobne delove dostupne za interakciju sa vodom, usled čega dolazi do taloženja. Nasuprot tome, pojedini joni imaju visoku tendenciju da denaturišu protein ali uz povećanje njegove rastvorljivosti (eng. *salting-in*). Ova sposobnost jona da izoljavaju proteine je objedinjena i klasifikovana u liotropnoj (*Hofmeister*-ovoj) seriji.

*Hofmeister*-ova serija je zasnovana na uticaju jona na strukturu vode, odnosno njihovim *structure making / breaking* efektom [162]. U radu *Zhao*-a i saradnika utvrđeno je da izoljavajući efekat jona zavisi od svojstva supstance koja se izoljava, tačnije za male hidrofobne biomolekule uticaj jona na okolnu strukturu vode ima dominantan efekat, dok za veće i polarnije biomolekule direktna interakcija između biomolekula i jona je presudan faktor koji određuje njihovu stabilnost u vodenom rastvoru [159]. U velikom broju radova utvrđeno je da joni sa izraženom *structure breaking* tendencijom imaju značajniji uticaj na strukturu ćelijskih membrana i proteina, samim tim i njihovu (ne)stabilnost. Interakciju između biomolekula i jona je najlakše zamisliti na osnovu modela predloženog od strane *Cacace*-a i saradnika [163]. Po ovom modelu, interakcije između jona i biomolekula se odvijaju na dodirnoj površini između biomolekula i rastvarača, a pokretačka sila je entalpija hidratacije samih jona. Naime, joni koji imaju veću tendenciju da budu hidratirani (*structure making* joni) lakše bivaju uklonjeni sa površine biomolekula, odnosno teže i intereaguju sa biomolekulom pošto se mora savladati energija hidratacije tog jona. Nasuprot njima, joni koji narušavaju lokalnu uređenost vode (*structure breakers*) lakše se adsorbuju na površinu biomolekula i narušavaju njegovu strukturu i funkciju. Ovakvi zaključci su jednoznačni za male neorganske jone, dok efekat složenijih organskih jona, koji su konstituenti jonskih tečnosti, je zasnovan na hidrofilno-hidrofobnom balansu. Tačnije, kod asimetričnih jona koji sadrže jasno razdvojene centre pozitivnog i negativnog naelektrisanja pored hidratacione entalpije, polarizabilnost jona značajno utiče na potencijalnu reakciju sa biomolekulima.

## 2.3. Idealni i realni rastvori

Idealan rastvor predstavlja rastvor kod koga su međumolekulske interakcije približno iste između molekula u čistom stanju (rastvorene supstance i rastvarača), kao i u smeši. Komponente koje imaju slična fizičko-hemijska svojstva (molekuli slične veličine, strukture, molarne mase, polarnosti) čine idealne rastvore tako da se svaka komponenta ponaša kao da je okružena molekulima sopstvene vrste. Pri određenoj temperaturi i pritisku prilikom mešanja ovakvih rastvora, krajnja zapremina jednaka je zbiru polaznih zapremina, a dodatna molarna zapremina je:

$$V^E=0. \quad (2.1)$$

Pri istim uslovima, idealni rastvor se gradi bez toplotnog efekta mešanja, pa je vrednost dodatne entalpije mešanja:

$$H^E=0. \quad (2.2)$$

Obrazovanje idealnih rastvora nije praćeno ni promenom zapremine ni nekim toplotnim efektom. Sve termodinamičke relacije koje važe za idealne smeše mogu se primeniti na idealan rastvor. Primeri komponenata koje mogu da čine ovakve rastvore su izomerna jedinjenja, optički antipodi, *n*-heksan i *n*-heptan, etilbromid i etiljodid, *n*-butilhlorid i *n*-butiljodid.

Neidealni rastvori su rastvori kod kojih se međumolekulske sile između konstituenata u rastvoru znatno razlikuju od onih kada su u čistom stanju. Neidealne rastvore čine komponente koje se znatno razlikuju po svojim fizičko-hemijskim svojstvima kao što su polarnost, dužina ugljovodoničnog niza, unutrašnji pritisak i sl. Merilo neidealnosti rastvora se potvrđuje odstupanjem ovih vrednosti od nule. U realnim rastvorima osnovne čestice su homogeno raspoređene, ali energetske nisu ravnopravne. Ako se u ovakvom sistemu nalaze dve komponente, zbog različitog sadržaja energije, sila kojom se privlače dve čestice čiste komponente može znatno da se razlikuje od sile između raznorodnih čestica. Svaka komponenta koja je u sistemu vezana ovakvim uticajima, menja svoj energetski nivo i svoju sposobnost za neki termodinamički proces. U realnim rastvorima, interakcije među prisutnim česticama nisu jednake, i ispunjavaju se uslovi da su:

$$V^E \neq 0 \text{ i } H^E \neq 0. \quad (2.3)$$

Sastav i svojstva realnih rastvora su funkcije parcijalnih molarnih veličina.



### 2.3.1 Parcijalne molarne veličine

Ukoliko je količina supstance u sistemu promenljiva, zbog razmene materije između sistema i okoline, zbog ireverzibilne hemijske reakcije ili ireverzibilne razmene između faza sistema, potrebno je za definisanje stanja sistema ili promena u njemu uzeti u obzir i broj molova, što se čini uvođenjem nove promenljive parcijalne molarne veličine. Ekstenzivne veličine stanja sistema kao što su entalpija, entropija, *Gibbs*-ova energija i druge zavise od sastava sistema, kao i od intenzivnih parametara sistema (pritiska, temperature i zapremine). Generalno, povećanje zapremine višekomponentnog sistema pri dodatku 1 mola jedne od komponenata će se razlikovati od njene molarne zapremine i zavisice isključivo od sastava sistema.

Mala promena neke ekstenzivne veličine  $X$  sa količinom komponenata sistema, pri konstantnom pritisku i temperaturi (što su najčešći uslovi odigravanja nekog procesa), može se prikazati sledećom jednačinom:

$$(dX) = \left( \frac{\partial X}{\partial n_1} \right)_{p,T,n_2,n_3} dn_1 + \left( \frac{\partial X}{\partial n_2} \right)_{p,T,n_1,n_3} dn_2 + \left( \frac{\partial X}{\partial n_3} \right)_{p,T,n_1,n_2} dn_3 \quad (2.4)$$

gde su:

$$\left( \frac{\partial X}{\partial n_i} \right)_{p,T,n,j \neq i} - \text{parcijalna molarna veličina komponente } i(2,3),$$

$p$  – pritisak,

$T$  – apsolutna temperatura,

$n_1, n_2, i n_3$  – količine komponenti 1, 2 i 3.

Promena ekstenzivne veličine  $X$  pri konstantnom pritisku i temperaturi pri dodatku 1 mola komponente  $i$  tako velikoj količini sistema da ne dolazi do promene sastava sistema naziva se parcijalna molarna veličina. Jednačina za sistem od tri komponente može se napisati u sledećem obliku:

$$dX = X_1 dn_1 + X_2 dn_2 + X_3 dn_3 \quad (2.5)$$

Parcijalna molarna veličina komponente 1(2,3),  $X_{1(2,3)}$ , predstavlja priraštaj ekstenzivne veličine  $X$ , kada se sistemu pri  $p = \text{const}$  i  $T = \text{const}$  doda infinitezimalna količina komponente 1 (2,3), preračunata na dodatak jednog mola ove komponente. Stoga se može napisati jednačina:

$$X = n_1 X_1 + n_2 X_2 + n_3 X_3 \quad (2.6)$$

Totalnim diferenciranjem poslednje jednačine infinitezimalna promena  $X$  dobija se i u obliku:

$$dX = n_1 dX_1 + X_1 dn_1 + n_2 dX_2 + X_2 dn_2 + n_3 dX_3 + X_3 dn_3 \quad (2.7)$$

Oduzimanjem jednačine (2.5) od (2.7), dobija se *Gibs-Duhem*-ova jednačina:

$$n_1 dX_1 + n_2 dX_2 + n_3 dX_3 = 0 \quad (2.8)$$

Na osnovu ovih jednačina se uviđa važno svojstvo parcijalnih molarnih veličina, a to je da u sistemu na određenim  $p$  i  $T$ , u kome dolazi do promene sastava sistema, promene parcijalnih molarnih veličina nisu nezavisne.

U idealnim sistemima parcijalne molarne veličine su jednake odgovarajućim molarnim veličinama komponente sistema u čistom stanju, dok su kod realnih sistema parcijalne molarne veličine svih ekstenzivnih funkcija zavisne od sastava sistema i razlikuju se od vrednosti za čiste komponente.

### 2.3.1.1 Parcijalne molarne zapremine

Parcijalne molarne zapremine komponenata binarne smeše zavise od sastava smeše i menjaju se od vrednosti za jednu čistu komponentu do vrednosti za drugu čistu komponentu. Parcijalna molarna zapremina komponente je promena zapremine rastvora kada se određeni broj molova te komponente doda beskonačno velikoj količini smeše određene koncentracije. Parcijalna molarna zapremina nije obavezno jednaka zapremini jednog mola čiste komponente. Ona je beskonačno mala promena zapremine koja nastaje kada se beskonačno mala količina određene supstance doda konačnoj količini rastvora određene koncentracije. Interakcije komponenata smeše mogu da se razlikuju od interakcija u čistim komponentama. Kako okruženje svakog molekula u smeši zavisi od sastava smeše, parcijalne molarne zapremine komponenata takođe zavise od sastava smeše. Kao posledica promene međumolekulskih interakcija termodinamička svojstva smeša menjaju se sa promenom sastava.

Zapremina binarne smeše koja se ponaša idealno jednaka je sumi zapremina čistih komponenti smeše i može se izraziti jednačinom:

$$V = n_1V_1^\circ + n_2V_2^\circ \quad (2.9)$$

gde je  $V_1^\circ$  molarna zapremina čiste komponente 1 i  $V_2^\circ$  molarna zapremina čiste komponente 2.

Za promenu zapremine realne binarne smeše pri konstantnim  $p$  i  $T$  važe sledeće jednačine:

$$dV = V_1dn_1 + V_2dn_2 \quad (2.10)$$

$$V = n_1V_1 + n_2V_2 \quad (2.11)$$

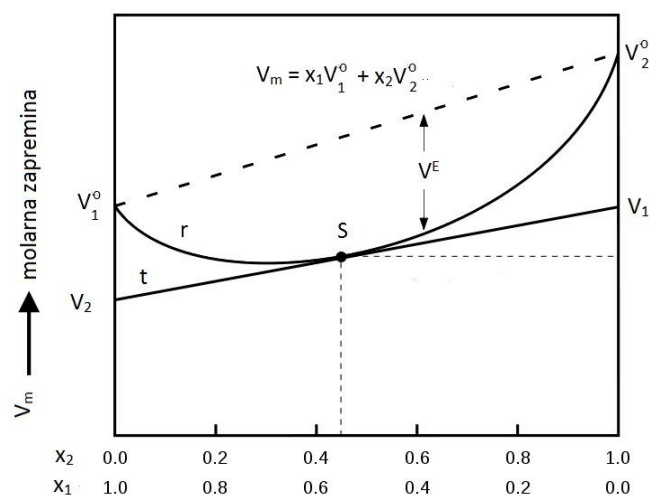
gde su  $V_1$  i  $V_2$  parcijalne molarne zapremine komponentata 1 i 2. Ove zapremine odgovaraju povećanju zapremine sistema (uz uslov da su  $p$  i  $T$  konstantni) pri dodatku jednog mola jedne komponente količini sistema dovoljno velikoj da se promene koncentracija ostalih komponenti mogu zanemariti. U realnim sistemima parcijalne molarne zapremine su funkcija koncentracije – svakom sastavu binarnog sistema odgovaraju određene vrednosti  $V_1$  i  $V_2$ .

Deljenjem poslednje jednačine sa  $(n_1 + n_2)$  dolazi se do jednačine 2.12:

$$V_m = x_1V_1 + x_2V_2 \quad (2.12)$$

gde su  $V_m$  – zapremina jednog mola smeše,  $x_1$  i  $x_2$  molski udeli komponentata.

Zavisnost molarne zapremine od sastava sistema prikazana je na Slici 2.22. Isprekidanom linijom je prikazano ponašanje idealnog sistema. Molarne zapremine čistih komponentata,  $V_1^\circ$  i  $V_2^\circ$  su povezane linijom. Zavisnost molarne zapremine od sastava smeše za realan sistem je predstavljena linijom  $r$ . Kao što se vidi sa Slici 2.21, geometrijskim odnosima se mogu odrediti parcijalne molarne zapremine komponentata 1 i 2. Parcijalne molarne zapremine komponentata odgovaraju vrednostima odsečaka tangente  $t$  na ordinatnim osama, konstruisane u tački  $S$  koja predstavlja sastav sistema. Na osnovu merenja gustina smeša poznatih koncentracija ili poznatih molskih udela se mogu eksperimentalno odrediti parcijalne molarne zapremine.



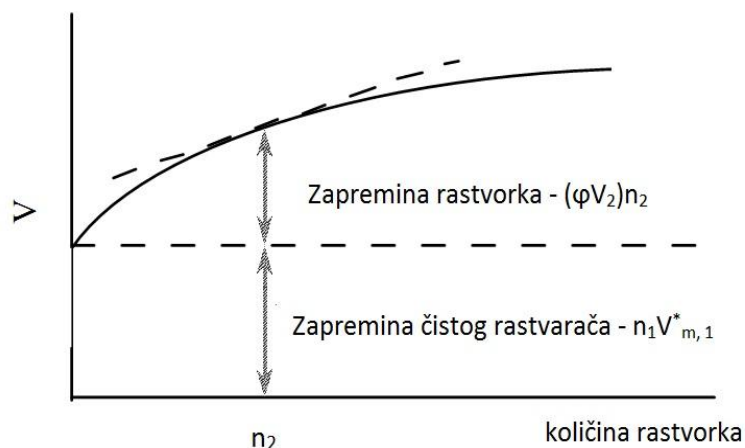
Slika 2.21. Grafički prikaz zavisnosti molarne zapremine binarne smeše od sastava sistema

### 2.3.2 Prividna molarna zapremina

Prividna molarna zapremina neke komponente sistema povezana je sa njenom parcijalnom molarnom zapreminom u tom sistemu. Parcijalne molarne zapremine rastvarača i rastvorene supstance mogu se različito izraziti kada su u pitanju razblaženi rastvori. Za ukupnu zapreminu sistema,  $V$ , važi jednačina:

$$V = V_1^0 n_1 + (V_{\phi 2}) n_2 \quad (2.13)$$

gde je  $n_1$  – količina čistog rastvarača,  $V_1^0$  – molarna zapremina čistog rastvarača,  $n_2$  – količina rastvorene supstance i  $V_{\phi 2}$  – prividna molarna zapremina komponente 2.  $V_{\phi 2}$  komponente 2 se odnosi na njenu parcijalnu molarnu zapreminu pri beskonačnom razblaženju. Kada je u pitanju beskonačno razblaženi rastvor, čestice rastvorene supstance sa svojim solvacionim sferama su u potpunosti okružene molekulima rastvarača. Prilikom dodatka male količine rastvarača u ovakav sistem, molekuli rastvarača će samo povećavati masu rastvarača između agregata formiranih od molekula rastvorene supstance sa svojim solvacionim sferama. U rastvorima koji su koncentrovani, parcijalna molarna zapremina rastvarača više nije jednaka molarnoj zapremini čistog rastvarača. Zavisnost promene ukupne zapremine rastvora  $V$  od zapremine čistog rastvarača i prividne molarne zapremine rastvorene supstance je predstavljena na Slici 2.22.



*Slika 2.22. Grafički prikaz zavisnosti ukupne zapremine smeše od zapremine čistog rastvarača i prividne zapremine rastvorka*

Unos hrane je aktivnost od biološkoj značaja za sve organizme, a palatabilnost hrane zavisi od više faktora kao što su ukus, boja, tekstura itd. Postoji pet vrsta ukusa: slatko, slano, gorko, kiselo i umami. Ukus uglavnom zavisi od hemijske strukture jedinjenja koje se dodaje kao aditiv u hranu. Soli male molekulske mase su slane, a soli velike molekulske mase su manje slane, a često i gorke. Jedinjenja koja sadrže azot u svojoj strukturi kao što su alkaloidi su jako gorka, a kada su u pitanju ugljeni hidrati, oni su slađi usled većeg broja hidroksilnih grupa u svojoj strukturi. Sirćetna kiselina se dodaje u hranu da intenzivira kiseo ukus, a glutaminska kiselina ili njena so da izazove umami ukus. Ukus se inicira kontaktom vodenog rastvora supstance sa receptorima za ukus na površini jezika i susednih regiona u ustima. Znan broj istraživanja je bio usmeren ka razjašnjavanju mehanizma hemorecepcije koristeći interdisciplinarni pristup, koji uključuje hemiju, biohemiju, elektrofiziologiju i psihofiziku.

Smatra se da se mehanizam čula ukusa sastoji iz sledećih koraka: prvo, pristup stimulansa receptoru preko pljuvačke uz odgovarajuću orijentaciju molekula na receptoru, zatim drugi korak, prenos ukusa preko nervnog impulsa-transdukcija i treće, prepoznavanje ukusa u smislu njegovog kvaliteta i intenziteta. Prva dva koraka sugerišu da će bilo koji molekul pristupiti receptoru ako ima optimalnu molarnu zapreminu i odgovarajuću sposobnost hidratacije. Molekuli takođe moraju imati odgovarajuće sapofore da bi mogli da izazovu neki ukus. Sapofore predstavljaju grupe u molekulu nekog jedinjenja koje mu daju karakterističan ukus. Postoje i multi-sapoforni molekuli koji imaju tendenciju da izazovu više od jedne vrste ukusa [165].

Takođe, za izazivanje ukusa bitna je i stereohemija molekula, na primer kod ugljenih hidrata je jako značajan položaj hidrokslnih grupa na C2 i C4 atomima, što utiče na njihovu sposobnost ugrađivanja u strukturu vode. Smatra se da hidrofilni i hidrofobni odnos u molekulu utiče na pokretljivost vode u blizini rastvorene supstance.

Istraživanja *Banipal*-a i saradnika ukazuju na primaran uticaj vode u mehanizmu ukusa, tačnije promene u hidratacionom sloju i centru hidratacije rastvorene supstance u rastvaraču [166]. To utiče na transport molekula do odgovarajućeg receptora i/ili njihove orijentacije na receptoru. Narušavanje strukture vode, a samim tim i poboljšana hidratacija, povoljno utiču na transport molekula do različitih slojeva epitela, gde se nalaze receptori za sladak, gorak, kiseo i slan ukus. Hidratacija molekula rastvorene supstance u vodi je bazirana na *Frank i Wen* modelu, koji prikazuje tri različita regiona u strukturi rastvarača u blizini rastvorene supstance. Promene u hidratacionom sloju, tačnije u prva dva sloja, se mogu proučavati korišćenjem izotropne molarne kompresibilnosti, hidratacionog broja i prividnih molarnih i specifičnih zapremina.

### 2.3.2.1 Značaj prividnih molarnih i prividnih specifičnih zapremina

Najčešće korišćeni parametri za proučavanje odnosa između rastvorene supstance i vode su prividna molarna i prividna specifična zapremina, viskoznost i protonsko spin-spin sprezanje. Prividne molarne i prividne specifične zapremine, koje se računaju iz volumetrijskih podataka, daju direktnu meru narušavanja strukture vode od strane rastvorene supstance [167-176]. Na osnovu izračunatih vrednosti prividnih specifična zapremina,  $\bar{v}_1^o$ , saproformnih molekula izvršena je klasifikacija ukusa i ova veličina se sa velikom pouzdanošću može koristiti za predviđanje ukusa nososintetisanih jedinjenja (Tabela 2.2).

**Tabela 2.2.** Klasifikacija molekula na različite ukuse na osnovu vrednosti prividnih specifičnih zapremina

Prividne specifične zapremine ( $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	Ukus supstance
0-0,33	slano
0,33-0,52	kiselo
0,52-0,71	slatko
0,71-0,93	gorko

Supstance sa vrednostima većim od  $0,93 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  su izvan okvira ljudskog čula ukusa, ali mogu posedovati mirisne karakteristike, jer teže da budu hidrofobne i isparljive. Soli i kiseline imaju male vrednosti prividnih specifičnih zapremina, pa je za očekivati da će dublje

da prodiru u slojeve epitela, za ralik od slatkih i gorkih supstanci koje imaju veće vrednosti prividnih specifičnih zapremina, pa su one manje kompatibilne sa molekulima vode. Drugim rečima, voda se ponaša kao nosač koji nosi rastvorene supstance duboko u receptore epitela. Dakle, u dublje slojeve epitela dosežu supstance sa manjim vrednostima prividnih specifičnih zapremina, jer one manje narušavaju strukturu vode i obrnuto.

Pravilo je da multisapoforni molekuli koji poseduju slatke i kisele sapofore su ustvari kiselog ukusa, oni sa slatkim i slanim sapoforama su slani, a oni molekuli sa slatkim i gorkim sapoforama (gde spadaju ugljeni hidrati) su ili slatki ili gorki ili slatko-gorki. Često se pokazalo i da kvalitet ukusa zavisi od koncentracije supstance u rastvoru. Slatki ukus ugljenih hidrata se ispoljava zbog postojanja grupe sposobne da gradi vodoničnu vezu, a gorki ukus potiče od hidrofobnog dela molekula jer su i receptori za gorki ukus hidrofobnog karaktera.

### 2.3.3 Električna provodljivost razblaženih rastvora

U cilju razumevanja jon-jon i jon-rastvarač interakcija u nekom binarnom sistemu, neophodno je odrediti parametre pri beskonačnom razblaženju. Pri beskonačnom razblaženju jon-jon interakcije su zanemarljive. Međutim, kako su ta merenja često veoma komplikovana i limitirana preciznošću same aparature najčešće se radi ekstrapolacija fizičko-hemijskih svojstava pri beskonačnom razblaženju. Veličine koje se dobijaju ekstrapolacijom na beskonačno razblaženje su karakteristične za određeni jon i rastvarač na određenoj temperaturi i imaju aditivna svojstva. Ekstrapolisane vrednosti na beskonačno razblaženje, kao što je molarna provodljivost pri beskonačnom razblaženju,  $A_0$ , omogućava izračunavanje konstanti asocijacije soli u nekom rastvaraču, što ukazuje prvenstveno na njena transportna svojstva.

Jedan od najčešće primenjivanih modela za određivanje konstanti asocijacije slabih elektrolita jeste lcCM model (eng. *Low-concentration Chemical Model*) razvijen od strane *Barthel*-a i saradnika [177,178].

Prilikom izračunavanja ovog modela koristi se sistem jednačina:

$$\frac{A_m}{\alpha} = A_0 - S\alpha c^{1/2} + E\alpha c \ln(\alpha c) + J_1\alpha c - J_2(\alpha c)^{3/2} \quad (2.14)$$

$$K_A^0 = \frac{1-\alpha}{\alpha^2 c (y_{\pm})^2} \quad (2.15)$$

$$y'_{\pm} = \exp\left(-\frac{\kappa_d q}{1 + \kappa_d R}\right) \quad (2.16)$$

$$\kappa_d = 16\pi N_A q \alpha c \quad (2.17)$$

$$q = \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0 \epsilon k_b T} \quad (2.18)$$

$$K_A^{\circ} = 4\pi N_A \int_a^R r^2 \exp\left[\frac{2q}{r} - \frac{W_{\pm}^*}{k_b T}\right] dr \quad (2.19)$$

Gde je  $\Lambda_0$  molarna provodljivost pri beskonačnom razblaženju,  $(1-\alpha)$  je udeo suprotno naelektrisanih jona koji čine jonski par i  $K_A^{\circ}$  je konstanta asocijacije (pri beskonačnom razblaženju). Koeficijenti aktiviteta slobodnih katjona,  $y'_{+}$ , i anjona,  $y'_{-}$ , su definisani kao,  $(y'_{\pm})^2 = y'_{+} \cdot y'_{-}$ ;  $-\kappa_D$  je *Debye-ov* parametar,  $e$  je naelektrisanje protona,  $\epsilon$  je relativna permitivnost rastvarača,  $\epsilon_0$  je permitivnost vakuuma,  $T$  je temperatura u Kelvinima,  $k_B$  i  $N_A$  su *Boltzmann-ova* i *Avogadro-va* konstanta, respektivno. ICM model računa za dva suprotno naelektrisana jona,  $r$ , koja se nalaze u opsegu  $a \leq r \leq R$ , gde je  $a$  minimalno rastojanje između katjona i anjona i  $R$  predstavlja njihovu udaljenost između koje se slobodno kreću u rastvoru. Koeficijenti  $S$  i  $E$  su definisani na osnovu podataka za gustinu,  $d_s$ , viskoznosti,  $\eta$ , i relativne permitivnosti,  $\epsilon$ , čistog rastvarača. Koeficijenti  $J_1$  i  $J_2$  su funkcije parametra  $R$ .

Radijus hloridnog anjona uzet je iz literature, dok su vrednosti radijusa i katjona jonske tečnosti dobijeni na osnovu DFT proračuna. Na osnovu istraživanja rastvora elektrolita u različitim rastvaračima, proračun za dobijanje konstante asocijacije je zasnovan na relaciji:

$$R_{ij} = a_{+} + a_{-} + n \cdot s \quad (2.20)$$

gde je  $s$  dužina orijentisanog molekula vode (koji se nalazi između katjona i anjona) preuzeta iz literature i  $n$  je konstanta. Odabrana je konstantna vrednost za  $n = 1$  prilikom analiziranja podataka dobijenih ovim istraživanjem.

## 2.4 Računarske simulacije

Računarska hemija predstavlja naučnu disciplinu u kojoj se hemijski problemi rešavaju kompjuterskim metodama. Porast interesovanja za računarske simulacije ostvarena je zahvaljujući brzom napretku kompjuterskih performansi u poslednje četiri dekade.



Simulacijama se predviđa model kome se određuju merljiva i nemerljiva svojstva, a zatim se dobijeni podaci upoređuju sa eksperimentalnim rezultatima. Na osnovu ovog poređenja se potvrđuje ili poništava model koji je korišten. Model može da se koristi za proučavanje odnosa između parametara modela i pretpostavki ili da se predvidi nepoznata i nemerljiva količina. Pošto je u hemijskoj nauci od interesa određivanje svojstva supstanci ili molekularnih sistema, osnovni izazovi računarske hemije jesu da opiše ili predvidi:

- strukturu i stabilnost molekulskog sistema,
- slobodnu energiju različitih stanja molekulskih sistema,
- reakcione procese unutar molekulskog sistema u smislu interakcija na atomskom nivou.

Predviđanje osobina pomoću kompjuterskih simulacija složenih molekularnih sistema svakako nije dovoljno precizno da bi se eksperimentalno merenje zanemarilo. Ako merenje nije previše teško uvek treba dati prednost izvođenju eksperimenta u odnosu na predviđanje osobina kompjuterskom simulacijom. Korist kompjuterskih simulacija ne leži u mogućnosti zamene eksperimentalnih merenja, već u svojoj sposobnosti da dopune eksperiment. Veličine koje su nepristupačne za izvođenje eksperimenta mogu da se prate kompjuterskim simulacijama. Kompjuterske simulacije su značajne iz više razloga:

- omogućavaju razumevanje odnosa između mikroskopskih osobina i makroskopskog ponašanja. U računarskim simulacijama mikroskopski molekulski model i polje sila (eng. *force field*) mogu da se menjaju i procene posledice za makroskopsko ponašanje molekula,
- tokom poslednjih nekoliko godina računarske simulacije su postale standardni alat u određivanju prostorne molekulske strukture na bazi X zraka ili 2D-NMR podataka,
- pod povoljnim uslovima kompjuterske simulacije mogu da se koriste za dobijanje kvantitativne procene jačine interakcija ili afiniteta između liganda i receptora. Ovo je veoma značajno kada je sinteza liganda ili merenje jačine interakcija veoma skupo ili vremenski dugotrajno,
- mogućnost sprovođenja simulacija pod ekstremnim uslovima temperature i pritiska,

- simulacije mogu da obezbede podatke koji se odnose na pojedinačno kretanje čestica u funkciji vremena.

### 2.4.1 Teorija funkcionala gustine

Teorija funkcionalne gustine (eng. *Density functional theory*, DFT) naglašava gustinu naelektrisanja kao bitnu fizičku karakteristiku sistema, na osnovu koje se dalje mogu izračunati različita fizičko-hemijska svojstva. Proračuni zasnovani na DFT kalkulacijama vrlo uspešno opisuju strukturne i elektronske osobine velikog broja materijala. Pošto su ovi proračuni relativno jednostavni i kompjuterski lako obradivi DFT je postala nezamenljiva pri opisivanju i predviđanju molekularnih i kondenzovanih sistema.

Princip DFT proračuna se zasniva na funkciji gustine elektrona koja se, u principu, naziva gustinom elektrona i označava se sa  $\rho(x,y,z)$ . Osnovna prednost ovog pristupa ogleda se u tome što je fundament DFT pristupa, gustina elektrona, eksperimentalno merljiv (difrakcijom X-zraka ili difrakcijom elektrona). Sledeća povoljnost koncepta gustine elektrona reflektuje se u matematičkoj prilagodljivosti. Naime, gustina elektrona je funkcija samo pozicije, što efektivno znači da je funkcija samo tri promenljive, ( $x$ ,  $y$  i  $z$  ose), tj. koordinate, za razliku od talasne funkcije molekula; kod koje atom sa  $n$  elektrona je funkcija  $4n$  promenljivih. Tako se dolazi do situacije da je talasna funkcija molekula sa svega 10 elektrona funkcija čak 40 promenljivih, dok je u DFT pristupu gustina elektrona funkcija svega tri promenljive, bez obzira na dimenzije i broj elektrona u molekulu. Dakle, DFT pristup ima značajnu prednost nad talasnom funkcijom po tri vrlo bitna parametra: merljiva je, nije apstraktna i matematički tretman je daleko jednostavniji i jasniji.

Prema *Born*-ovoj interpretaciji, kvadrat jednoelektronske talasne funkcije,  $\psi$ , u bilo kojoj tački prostora daje gustinu verovatnoće nalaženja elektrona, dok  $|\psi|^2 dx dy dz$  daje verovatnoću (konačan broj) u bilo kom trenutku vremena za pronalazak elektrona u beskonačno maloj zapremini  $dx dy dz$  oko posmatrane tačke. U slučaju višeelektronske talasne funkcije  $\Psi$ , veza između talasne funkcije i gustine elektrona je prilično komplikovana.

Trenutni pristup DFT metoda, tzv. *Kohn–Sham*-ov (KS) pristup, koji se koristi za DFT proračune u oblasti računarske hemije, se zasniva na dve teoreme koje su 1964. godine objavili Hohenberg i Kohn:

„Sva svojstva molekula u osnovnom elektronskom stanju su određena osnovnim stanjem funkcije elektronske gustine  $\rho_0(x,y,z)$ .”

*Bilo koja probna funkcija elektronske gustine će dati energiju sistema koja je viša ili jednaka energiji osnovnog sistema. „*

Prva teorema kaže da, ukoliko se na neki način dođe do  $\rho_o(x,y,z)$  onda se može odrediti bilo koje svojstvo molekula u osnovnom stanju. Tako se, na primer, može doći do ukupne energije molekula u osnovnom stanju,  $E_o$ , što se matematički može predstaviti na sledeći način:

$$\rho_o(x, y, z) \rightarrow E_o \quad (2.21)$$

Tako je, prema prvoj teoremi *Hohenberg-a* i *Kohn-a*, neko svojstvo molekula u osnovnom stanju funkcional funkcije gustine elektrona u osnovnom stanju, tj. konkretno za energiju važi:

$$E_o = F(\rho_o) = E(\rho_o) \quad (2.22)$$

Ova teorema kaže da funkcional  $F$  postoji, ali ne kaže kako i da se dođe do njega što predstavlja glavni problem u DFT pristupu. Značaj ove teoreme se ogleda u činjenici da daje fundamentalan način za računanje svojstava molekula iz gustine elektrona.

Druga teorema *Hohenberg-a* i *Kohn-a* je DFT analog teoreme na koju se oslanja varijacioni račun kod talasne funkcije. Prema toj teoremi, bilo koja probna funkcija elektronske gustine će dati energiju višu ili jednaku energiji osnovnog stanja. Obzirom da se u pojednostavljenoj slici posmatra kretanje elektrona unutar potencijala jezgara, označen sa  $v(r)$ , može se zapisati sledeće:

$$Ev = Ev(\rho_o) \quad (2.23)$$

što konkretno označava da je energija  $Ev$  funkcional elektronske gustine osnovnog stanja. Na osnovu ove teoreme se može od beskonačno velikog broja mogućih gustina, odabrati ona koja daje najnižu vrednost energije, pošto je ona upravo gustina naelektrisanja osnovnog stanja koja odgovara datom spoljašnjem potencijalu.

## 2.4.2 Molekulska dinamika

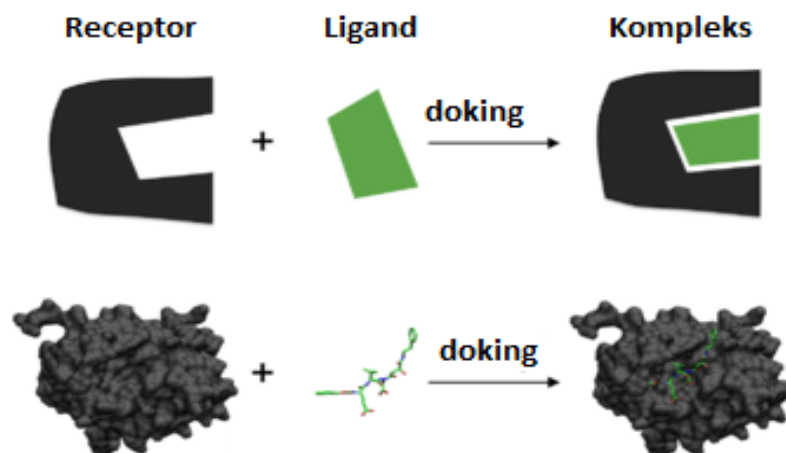
Molekulska dinamika (MD) predstavlja oblik računarskih simulacija gde atomi i molekuli međusobno intereaguju u određenom vremenskom intervalu, pokoravajući se zadatim fizičko-hemijskim parametrima. Molekulsko-mehanički sistem model atome posmatra kao sfere, a veze kao opruge. Matematičko-fizički model deformacije opruge se može upotrebiti da se opiše sposobnost veza da se izdužuju, menjaju i dovode do distorzije

uglova. Nevezani atomi (udaljeni više od dve veze) interaguju van der *Waals*-ovim privlačenjem, sternim odbijanjem i elektrostatičkim privlačenjem/odbijanjem. Ove osobine je najlakše opisati kada se atomi posmatraju kao sfere karakterističnih poluprečnika. Svi ovi parametri su uključeni u teorijsku funkciju koja se naziva polje sila (eng. *force field*). Polje sila se koristi kako bi se odredilo kako su delovi molekula međusobno povezani i kako interaguju, odnosno kako na svaki atom ili grupu atoma utiče okruženje i kako ove sile doprinose strukturi molekula.

Svi ovi parametri su računarski objedinjeni u tzv. ansamblima koji se razlikuju po fizičkim principima na osnovu kojih se posmatraju čestice i prostor. Najpopularniji su mikrokanonski (NVE), kanonski (NVT) i izotermno-izobarski (NPT) ansambl. U mikrokanonskom ansamblu ne dolazi do promene broja čestica, zapremine ni energije sistema. On podrazumeva adijabatsku promenu, bez razmene toplote, pri čemu dinamička putanja molekula odgovara promeni potencijalne i kinetičke energije dok je ukupna energija sistema konstantna. U kanonskom ansamblu konstantne su količina supstance, zapremina i temperatura. Kod NVT energija endotermnog i egzotermnog procesa se razmenjuju termostatom i koristi se niz termostatičkih metoda (*Noose-Hover* termostat) kako bi se aproksimirali realniji rezultati. Ansambl koji najviše odgovara laboratorijskim uslovima je NPT, pri kom se količina supstance, pritisak i temperatura drže konstantnim i kontrolišu različitim termostatičkim i barostatičkim metodama.

### 2.4.3 Računarska doking metoda

Molekulski doking, kao računarska metoda, zauzima posebno mesto u dizajnu i otkriću lekova kao i u studijama koje se bave mehanizmom delovanja farmakološki aktivnih molekula i ima za cilj da predvidi pogodnu geometriju i afinitet vezivanja ispitivanog molekula (liganda) za aktivno mesto ciljnog makromolekula (receptora) primenom „*scoring*” funkcija, kao i njihove međusobne interakcije koje dovode do najmanje slobodne energije ispitivanog sistema. Na Slici 2.23 je šematski prikazan princip molekulskog dokinga.



Slika 2.23. Prikaz molekuskog dokinga

Deskriptori koji se koriste za definisanje afiniteta vezivanja liganda za receptor su broj, jačina i dužina specifičnih interakcija (tu spadaju vodonične veze, hidrofobne, elektrostatičke i *van der Waals*-ove interakcije), građenje jonskih parova, raspoloživa kontaktna površina i fleksibilnost liganda. Fleksibilna struktura liganda podrazumeva da ispitivani molekuli imaju translatorne i rotacione stepene slobode koje se odnose na molekul u celini i unutrašnje stepene slobode koji se odnose na slobodnu rotaciju hemijskih veza.

Prva faza u molekuskom dokingu je definisanje strukture receptora koji se ispituje. Najčešće se struktura receptora određuje korišćenjem eksperimentalnih tehnika kao što su kristalografija pomoću X-zraka ili NMR. Za enzime čija struktura nije dostupna koriste se tehnike za predviđanje njihovih struktura, kao što je na primer homologno modelovanje (eng. *homology modeling*).

Odgovarajući programi postavljaju kompjuterski generisanu strukturu ispitivanog molekula unutar dela enzima koji je prethodno definisan (aktivno mesto enzima) u različite pozicije, konformacije ili orijentacije koje se nazivaju poze. Da bi se indentifikovala energetska najpovoljnija poza primenjuje se iterativni kompjuterski proces, predviđanje poza gde se svaka poza procenjuje (*scored*) na osnovu njene komplementarnosti sa aktivnim mestom enzima na koju utiču geometrijski parametri liganda i receptora i njihove elektrostatičke interakcije. Poređenje dobijenih *score* vrednosti za ispitivane molekule služi da se utvrdi jačina veze kojom se ti molekuli vezuju za aktivno mesto enzima. Na ovaj način se u odgovarajućem setu molekula može odrediti molekul sa najvećim afinitetom vezivanja, odnosno najvećom inhibitornom aktivnošću.

Kompjuterska pretraga odgovarajućeg načina vezivanja molekula se uobičajno vrši definisanim brojem ponavljanja i zadržavanjem onih poza koje imaju najbolje energetske karakteristike. Ovo uključuje pronalaženje pogodne orijentacije i konformacije ispitivanog molekula. Identifikacija i rangiranje pogodnih poza molekula se vrši na osnovu elektrostatičkih i *Van der Waals*-ovih interakcija („*dock score*”) i na osnovu najmanje energije ligand-receptor veze („*affinity score*”) primenom odgovarajućih kompjuterskih algoritama. Izračunavanje *affinity score* vrednosti se bazira na analizi fizičko-hemijskih parametara sistema čija se promena slobodne energije nastale usled vezivanja liganda za ciljno mesto može razložiti na sumu individualnih energetskih komponenti.

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{int}} + \Delta G_{\text{solv}} + \Delta G_{\text{conf}} + \Delta G_{\text{motion}} \quad (2.24)$$

gde je  $\Delta G_{\text{bind}}$  ukupna promena slobodne energije sistema usled vezivanja liganda za receptor,  $\Delta G_{\text{int}}$  promena slobodne energije usled specifične ligand-receptor interakcije,  $\Delta G_{\text{solv}}$  promena slobodne energije usled interakcije liganda i receptora sa rastvaračem,  $\Delta G_{\text{conf}}$  promena slobodne energije usled konformacionih promena liganda i receptora i  $\Delta G_{\text{motion}}$  promena slobodne energije usled kretanja liganda i receptora. Jednačina (2.24) se može u potpunosti primeniti za sisteme gde su navedene energije međusobno nezavisne. Međutim, za veliki broj sistema energetske promene su međusobno zavisne i imaju međusobno pozitivne i negativne doprinose, što ima uticaja na afinitet vezivanja. Takođe, u velikom broju biohemijskih procesa nema aditivnosti između energetskih doprinosa. I pored navedenih nedostataka, koji se mogu prevazići uvođenjem određenih aproksimacija, od velikog značaja je činjenica da su *affinity score* vrednosti primenljive za procenu afiniteta vezivanja velikog broja liganda za receptor.

## 3 EKSPERIMENTALNI DEO

### 3.1 Hemikalije

U toku eksperimentalnog rada korišćene su sledeće hemikalije:

#### 1- metilimidazol

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	616-47-7

#### 1- etilimidazol

Proizvođač	Merck
Čistoća	98,0%
CAS broj	7098-07-9

#### imidazol

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	288-32-4

#### Hlorometil etil etar

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	95,0%
CAS broj	3188-13-4

#### 2-hloroetil etil etar

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	628-34-2

#### 3-hloro-1-propanol

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	98,0%
CAS broj	627-30-5

#### 2-(2-hloroetoksi)etanol

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	628-89-7

#### 1-butil-3-metilimidazolijum hlorid

Proizvođač	Merck
Čistoća	98,0%
CAS broj	79917-90-1

#### Natrijum-salicilat

Proizvođač	Reanal
------------	--------

---

Čistoća	99,5%
CAS broj	14090-2-30
<b>Holin-hidroksid</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	45% vodeni rastvor
CAS broj	123-41-1
<b>Taurin</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	107-35-7
<b>D (+) - Biotin</b>	
Proizvođač	Merck
Čistoća	99,0%
CAS broj	58-85-5
<b>L - Askorbinska kiselina</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	50-81-7
<b>Nikotinska kiselina</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	98,0%
CAS broj	59-67-6
<b>Hlorovodonična kiselina</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,0%
CAS broj	7647-01-0
<b>Etil acetat</b>	
Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	99,8%
CAS broj	141-78-6
<b>Etanol</b>	
Proizvođač	Merck
Čistoća	99,9%
CAS broj	64-17-5
<b>Aceton</b>	
Proizvođač	Lachner
Čistoća	99,0%
CAS broj	67-64-1



### 3.2 Aparatura i softveri

U toku eksperimentalnog rada korišćeni su sledeći aparati i softveri za obradu podataka:

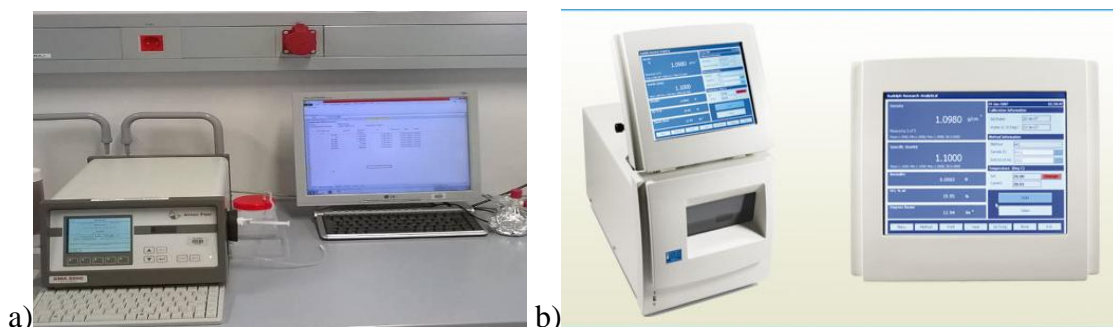
- Automatski denzimetar *Anton Paar DMA 5000*
- Automatski denzimetar *Rudolph Research Analytical DDM 2911*
- *Brookfield Viscometer DV-II+Pro*
- Termostat *Lauda E 100*
- *Ubbelohde* viskozimetri (*SI Analytics GmbH, Mainz, Germany, type no. 536 10 capillary I*)
- *ViscoSystem*<sup>®</sup> *AVS 370* sistem za automatsko merenje vremena protoka tečnosti;
- Termostat *Lauda EcoSilver*
- Hladnjak *Lauda DLK-10*
- Troelektrodna staklena ćelija za merenje provodljivosti razblaženih rastvora, ručne izrade
- Termostat *Lauda UB40*
- Hladnjak *Lauda WK1400*
- Konduktometar *Jenco 3107*, koji je povezan sa računarom *Pentium III*
- *Millipore Mili-Q* sistem za prečišćavanje vode
- Rotavapor *Buchi R-210*
- Vakuumpumpa *Vacuubrand CVC-2*
- Analitička vaga *Sartorius* sa nesigurnošću merenja od 0,00001 g
- *Metrohm 831 Karl-Fischer* kulonometar
- softver *Schrödinger Material Suite 2015\_4*
- softver *Yasara Structure*

### 3.3 Merenje gustine

Za eksperimentalno određivanje gustina uzoraka korišćeni su sledeći aparati i pribor (Slika 3.1):

- automatski denzimetri *Anton Paar DMA 5000* i *Rudolph Research Analytical DDM 2911* (specifikacioni parametri dati u Tabeli 3.1)

- medicinski špricevi zapremine  $2 \text{ cm}^3$



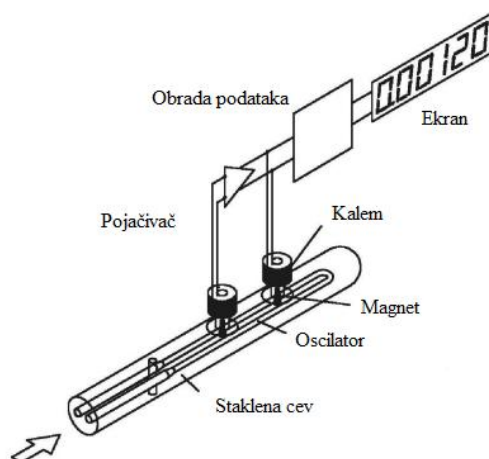
**Slika 3.1.** Automatski denzimetar Anton Paar DMA 5000 (a) i Rudolph Research Analytical DDM 2911(b)

**Tabela 3.1.** Fabričke specifikacije automatskih denzimetrova Anton Paar DMA 5000 i Rudolph Research Analytical DDM 2911

	Anton Paar DMA 5000	Rudolph Research Analytical DDM 2911
Nesigurnost merenja	$0,000005 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$	$0,00002 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Ponovljivost merenja	$0,000001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$	$0,00001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Minimalna zapremina uzorka	$1 \text{ cm}^3$	$1 \text{ cm}^3$
Temperaturni interval	$273,15 - 363,15 \text{ K}$	$273,15 - 373,15 \text{ K}$
Nesigurnost temperature merenja	$0,01 \text{ K}$	$0,1 \text{ K}$
Ponovljivost temperature merenja	$0,001 \text{ K}$	$0,01 \text{ K}$

Princip rada instrumenata zasnovan je na zakonu harmonijskog oscilovanja. Merenjem frekvencije i trajanja elektromagnetski indukovanih oscilacija staklene U-cevi poznate zapremine, u kojoj se nalazi ispitivani uzorak, omogućava se određivanje gustine.

Centralni deo merne ćelije instrumenta čini U-cev od borsilikatnog stakla zapremine oko  $1 \text{ cm}^3$ . Cev ima duple zidove, a prostor između njih je ispunjen gasom visokog koeficijent toplotne provodljivosti. Platinski otpornički temperaturni senzori omogućavaju praćenje temperature ispitivanog uzorka u toku samog merenja. Ostatak instrumenta čine sistem za indukciju oscilacija i električne komponente koje obezbeđuju obradu i prenos signala do ekrana instrumenta (Slika 3.2).



Slika 3.2. Princip rada denzimetra

U-cev denzimetra osciluje svojom osnovnom frekvencijom koja predstavlja funkciju mase sistema. Obzirom da je zapremina uzorka unutar cevi konstantna, frekvencija oscilovanja će biti funkcija gustine uzorka.

Period oscilovanja U-cevi dat je relacijom:

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{dV_c + m_c}{K}} \quad (3.1)$$

gde je:  $T$  - period oscilovanja,  $d$  - gustina uzorka u mernoj cevi,  $V_c$  - zapremina uzorka (kapacitet U-cevi),  $m_c$  - masa cevi,  $K$  - konstanta cevi.

Kvadriranjem jednačine (3.1) i njenim preuređivanjem dobija se jednačina koja opisuje zavisnost gustine ispitivanog fluida od perioda oscilovanja merne ceni, odnosno njene zapremine i mase:

$$d = \frac{K}{4\pi^2 V_c} T^2 - \frac{m_c}{V_c} \quad (3.2)$$

U toku oscilovanja, U-cev ispunjena uzorkom, smanjuje amplitudu oscilacija usled viskoznosti uzorka. Ova pojava značajno utiče na period oscilovanja i prividno povećava zapreminu cevi. Ovaj efekat daje grešku merenja predstavljenu izrazom (3.3):

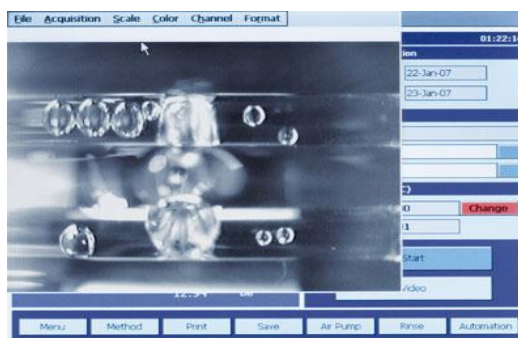
$$k \approx 0,05\sqrt{\eta} \quad (3.3)$$

gde je  $k$  ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) greška merenja, a  $\eta$  ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ) dinamička viskoznost uzorka.

Da bi se korigovale greške, U-cev osciluje na nekoliko frekvencija i u dva moda. Time je omogućeno da se prigušivanje oscilacija izmeri i zatim automatski koriguje. Na ovaj način

gustina postaje funkcija perioda oscilacije i prigušivanja, što omogućava značajno veću preciznost merenja u poređenju sa drugim tipovima denzimetra.

Tokom eksperimentalnog rada denzimetri su najpre kalibrisan pomoću vazduha i bidestilovane vode na  $T = 293,15$  K. Pre početka merenja i nakon svakog izmerenog uzorka proverena je kalibracija merenjem gustine vazduha (*Millipore Milli-Q* sistem za prečišćavanje vode) na  $293,15$  K. Uzorci se unose u denzimetar manuelno, injektovanjem uz pomoć medicinskog šprica zapremine  $2\text{ cm}^3$ . Pri tome je vođeno računa da u U-cev ne dospeju mehurići vazduha (Slika 3.3). Nakon završenog merenja U-cevi su temeljno ispirane etanolom, ako su mereni vodeni rastvori, odnosno acetonom ako su merene čiste jonske tečnosti. Sušenje U-cevi od pomenutih rastvarača obavljeno je produvanjem vazduha kroz cev pomoću vazdušnog kompresora koji aparat poseduje.



*Slika 3.3. VideoView opcija nadgledanja U-cevi denzimetra*

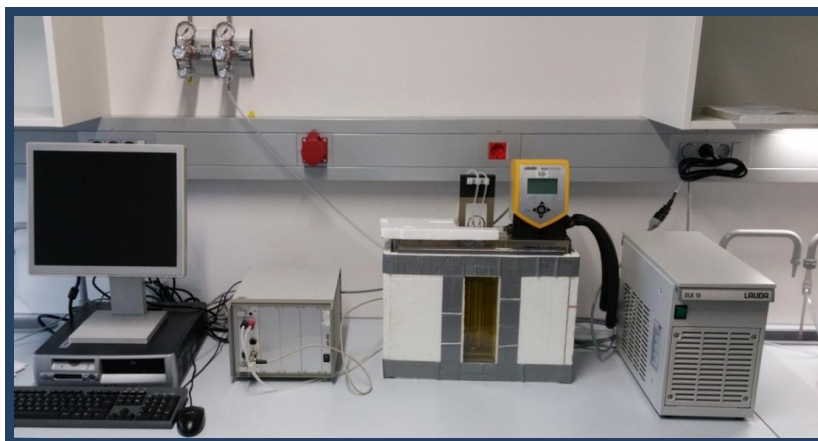
Kada se denzimetar pravilno napuni, podesi se temperatura na kojoj se želi izvršiti merenje i otpočinje merenje. Temperatura se kontroliše automatski pomoću *Peltier*-ovog efekta sa preciznošću od  $\pm 0,01$  K. Gustine čistih jonskih tečnosti su merene korišćenjem denzimetra Rudolph Research Analytical DDM u temperaturnom intervalu ( $293,15 - 323,15$ ) K. Dok su vodeni rastvori jonskih tečnosti mereni u temperaturnom intervalu od  $278,15$  K do  $313,15$  K, korišćenjem preciznijeg denzimetra, Anton Paar DMA 5000.

Svaka eksperimentalna vrednost gustina prikazana u ovom radu predstavlja srednju vrednost tri merenja na datoj temperaturi, pri čemu je reproduktivnost merenja iznosila  $0,002\%$ , a standardna nesigurnost određivanja gustina je manja od  $3,2 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ , kada je korišćen denzimetar Rudolph Research Analytical DDM. Kada su merenja rađena korišćenjem Anton Paar DMA 5000, reproduktivnost merenja je iznosila manje od  $0,001\%$ , dok standardna merna nesigurnost nije prelazila vrednost od  $3,2 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ . Rezultati merenja su obrađivani u programima *Microsoft Excel 2013* i *Origin 8.1*.

### 3.4 Merenje viskoznosti

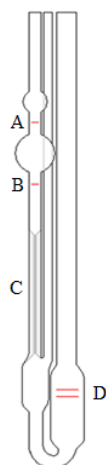
Za eksperimentalno određivanje viskoznosti vodenih rastvora korišćeni su sledeći aparati i pribor (Slika 3.4):

- mikro-Ubbelohde viskozimetar *SI Analytics GmbH, Mainz, Germany, type no. 536 10 capillary I* povezanim sa računarom i termostatom
- Automatski sistem za merenje vremena protoka tečnosti: *ViscoSystem® AVS 370*
- Softver *WinVisco 370*
- Termostat *Lauda EcoSilver 100*, sa spoljašnjim protokom i regulacijom temperature od  $\pm 0,01$  K
- Hladnjak *Lauda DLK 10*



*Slika 3.4. Aparatura za merenje viskoznosti*

Viskozimetri su uronjeni u stakleno kupatilo za termostatiranje ispunjeno monoetilen-glikolom i obloženo stiroporom radi bolje toplotne izolacije.



*Slika 3.5. Izgled Ubbelohde tipa viskozimetra*

*Ubbelohde* tip viskozimetra prikazan je na Slici 3.5. Princip određivanja viskoznosti rastvora zasniva se na merenju vremena protoka tečnosti od oznake (A) do oznake (B) kroz kapilaru (C) određene dužine i poprečnog preseka. Rastvor čija se viskoznost meri uliva se do oznake (D). Prečnik kapilare viskozimetara korišćenih u ovom radu iznosi 0,4 mm, dok je zapremina ulivene tečnosti 3-4 cm<sup>3</sup>. Na osnovu izmerenog vremena protoka tečnosti izračunata je kinematička viskoznost  $\nu$  (m<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup>) predstavljena izrazom 3.4:

$$\nu = Lt - \frac{E}{t^2} \quad (3.4)$$

gde su  $L$  i  $E$  (m<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup>) konstante viskozimetra, dok je  $t$  (s) vreme protoka tečnosti. Vrednosti dinamičke viskoznosti,  $\eta$  (Pa·s), koja je predstavljena u ovom radu, dobijene su iz proizvoda kinematičke viskoznosti i gustine tečnosti:

$$\eta = \nu \cdot d \quad (3.5)$$

Konstante viskozimetra određene su merenjem vremena protoka destilovane vode na dve temperature (20 °C:  $d = 0,998206$  kg·m<sup>-3</sup>;  $\eta = 1002 \cdot 10^{-4}$  Pa·s i 25 °C  $d = 0,997048$  kg·m<sup>-3</sup>;  $\eta = 890,3 \cdot 10^{-4}$  Pa·s). Na osnovu poznatih vrednosti gustine i dinamičke viskoznosti vode kombinacijom jednačina (3.4) i (3.5) izračunate su konstante  $L = 1,007 \cdot 10^{-8}$  m<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup> i  $E = 2,559 \cdot 10^{-5}$  m<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup>. Vreme protoka mereno je automatskim sistemom *ViscoSystem*<sup>®</sup> *AVS 370* i softverom *WinVisco 370*. Parametri u okviru softvera podešeni su tako da se merenje automatski ponavlja ukoliko je odstupanje pojedinačnih merenja veće od 1%. Svako merenje ponovljeno je najmanje četiri puta. Problem koji se javlja tokom merenja i dovodi do većih odstupanja su mehurići vazduha koji se mogu formirati u toku merenja i uzrokovati greške.

Kontrola rada termostata *Lauda EcoSilver* izvršena je platinskim otporničkim termometrom Pt 100 – *M PMI 1004/300 Merz* koji je kalibrisan od strane slovenačke Nacionalne laboratorije. Nesigurnost merenja viskoznosti, uzevši u obzir greške kalibracije i temperaturne kontrole iznosi manje od 0,2%.

U toku eksperimentalnog rada prilikom merenja viskoznosti čistih jonskih tečnosti korišćeni su sledeći aparati i pribor (Slika 3.6):

- Termostat *Lauda E 100*, sa spoljašnjim protokom i regulacijom temperature od  $\pm 0,1$  K
- Viskozimetar *Brookfield Viscometer DV-II+Pro* povezan sa PC računarnom *Pentium III* i termostatom



Slika 3.6. Aparatura za merenje viskoznosti

Viskoznost je merena tako što je u ćeliju, koja je povezana sa termostatom, uliveno  $8 \text{ cm}^3$  ispitivane tečnosti. Zatim je uronjeno vreteno tipa (S18) pogodno za merenje viskoznosti u odgovarajućem opsegu. Merenja viskoznosti su rađena u temperaturnom intervalu  $T = (293,15 - 323,15) \text{ K}$ . Relativna merna nesigurnost merenja viskoznosti iznosila je manje od 1%. Dobijeni podaci za viskoznost na odgovarajućim temperaturama su beleženi automatski na računaru koji je povezan sa uređajem, a zatim dalje obrađeni u programu *Origin 8.1*.

### 3.5 Merenje provodljivosti

Za merenje električne provodljivosti korišćena je sledeća aparatura i pribor:

- troelektrodna ćelija sa platinskim elektrodama (Slika 3.7) u plastičnom držaču
- kupatilo ispunjeno silikonskim uljem
- kapilarne ćelije su povezane na LCR metar *Agilent 4284 A*
- Termostat *Lauda UB40*
- Hladnjak *Lauda WK1400*
- Otpornički termometar *Pt 100*

Električna provodljivost razblaženih rastvora merena je u troelektrodnoj ćeliji prikazanoj na Slici 3.7. Konstanta ćelije je određena i iznosi  $B = 2,2130 \text{ cm}^{-1}$ . Na početku merenja u ćeliju se ulije čist rastvarač i izmeri njegova električna provodljivost. Zatim se pripremi osnovni rastvor jonske tečnosti poznate koncentracije koji se uz mešanje sukcesivno dodaje u ćeliju sa rastvaračem. Masa osnovnog rastvora dodatog u ćeliju izračunata je tako da opseg koncentracija bude od  $1 \cdot 10^{-4}$  do  $1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Nakon svakog dodavanja određene

mase osnovnog rastvora elektrolita izmerena je provodljivost u celom opsegu temperatura i frekvencija.



*Slika 3.7. Troelektrodna ćelija za merenje provodljivosti razblaženih vodenih rastvora*

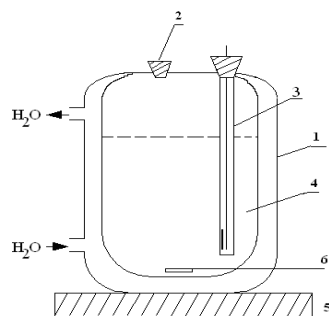
Pre postavljanja ćelije na merenje, kroz rastvor je 10 minuta prodivavan argon da bi se iz ćelije uklonili vlaga i kiseonik. Detaljan opis komponenata aparature i posebno napravljenog računarskog programa za prikupljanje i obradu eksperimentalnih podataka, dat je u publikaciji prof. dr *M. Bešter-Rogač* [179]. Uzevši u obzir moguće uzroke grešaka (priprema rastvora, kalibracija, temperatura, nečistoće) nesigurnost merenja električne provodljivosti je manja od 0,1%.

Za eksperimentalno određivanje električne provodljivosti čistih jonskih tečnosti i vodenih rastvora korišćeni su takođe i sledeći aparati i pribor:

- Termostat *Lauda E 100*, sa spoljašnjim protokom i regulacijom temperature od  $\pm 0,1$  K
- Konduktometar *Jenco 3107*, koji meri električnu provodljivost sa tačnošću  $\pm 0,5\%$  i temperaturnim inkrementom od 0,1 K povezan sa računarom *Pentium III*
- Konduktometrijska ćelija
- Magnetna mešalica i magnetno jezgro odgovarajuće veličine
- Električna provodljivost uzoraka određena je u posudi za termostatanje (1) (Slika 3.8), napravljenoj od *Pyrex* stakla. Zapremina posude je  $12 \text{ cm}^3$  i poseduje dva otvora na vrhu.

Kroz jedan otvor (2) se unosi uzorak, dok je kroz drugi otvor provučena elektroda (3) za merenje provodljivosti, koja se sastoji od dve dijametralno postavljene platinske pločice na rastojanju od 10 mm.





Slika 3.8. Šema aparature za konduktometrijsko merenje

Posuda za konduktometrijska merenja u kojoj se nalazi ispitivani rastvor (4) postavljena je na automatsku mešalicu (5) sa magnetim jezgrom odgovarajuće veličine (6), ubačenim u rastvor probe koja se tokom određivanja meša malom konstantnom brzinom. Elektroda je povezana preko konduktometra *Jenco 3107* sa računarnom *Pentium III*.

Posuda za konduktometrijska merenja sa ispitivanom probom termostatirana je vodom iz navedenog termostata, čija je temperatura održavana sa tačnošću od  $\pm 0,1$  K. Konstanta konduktometrijske ćelije ( $K_{\text{ćel}} = 1,0353 \text{ cm}^{-1}$ ) određena je na  $T = 298,15$  K pomoću standardnog rastvora KCl koncentracije  $0,1000 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , poznate električne provodljivosti. Sve izmerene vrednosti su korigovane množenjem sa konstantom ćelije.

### 3.6 Snimanje IC i NMR spektara

U toku eksperimentalnog rada korišćen je IC spektrofotometar Thermo-Nicolet Nexus 670 (Slika 3.9) koji omogućava snimanje spektara u osnovnoj i dalekoj infracrvenoj oblasti od  $400 - 40000 \text{ cm}^{-1}$ .



Slika 3.9. Aparatura za snimanje spektara u IC oblasti (Thermo-Nicolet Nexus 670)

IC spektri jonskih tečnosti snimljeni su tehnikom oslabljene refleksije na kristalu ZnSe. Broj snimaka iznosio je 64 a rezolucija  $4 \text{ cm}^{-1}$ .

Za snimanje NMR spektara korišćen je spektrometar *Bruker Advance III 400 MHz* (Slika 3.10). Sva merenja su rađena u  $\text{D}_2\text{O}$  na temperaturi od 298,15 K, a strukture su potvrđene analizom  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i COSY spektara.



Slika 3.10. Bruker Advance III 400 MHz spektrometar

## 3.7 Testovi toksičnosti

### 3.7.1 Bioesej *Artemia salina*

Kultura račića *Artemia salina* inkubirana je u veštačkoj morskoj vodi (eng. *Artificial Sea Water*, ASW) na temperaturi od 303,15 K pod uslovima konstantnog osvetljavanja i aeracije tokom 30 h. Nakon inkubacije, 10-20 larvi *A. salina* premešteno je u mikrotitar udubljenje i dodato  $200 \text{ mm}^3$  ASW i  $20 \text{ mm}^3$  odgovarajuće jonske tečnosti. Test je izveden u pet ponavljanja za svaku koncentraciju JT, uz negativnu kontrolu od  $200 \text{ mm}^3$  ASW i  $20 \text{ mm}^3$  destilovane vode. Mikrotitar ploče su inkubirane na 303,15 K pod konstantnim osvetljavanjem i stopa mortaliteta larvi je praćena nakon 24 i 48 h.

### 3.7.2 *In vitro* antiproliferativni esej MRC-5

Ćelijska aktivnost rasta je procenjena *in vitro* u humanim plućnim ćelijama fetusa zdrave ćelijske linije MRC-5. Ćelije su uzgajane u *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM), sa sadržajem glukoze od 4,5%. Medijum je suplementiran sa 10% fetalnog telećeg seruma i antibioticima:  $105 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  penicilina i  $100 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  streptomicina. Ćelijska linija je uzgajana u laboratorijskim bocama (*Costar*,  $25 \text{ cm}^3$ ) na temperaturi od

310 K u atmosferi visoke vlažnosti sa 5% CO<sub>2</sub>. Jedino u ovom istraživanju su korišćene vijabilne ćelije. Vijabilnost ćelija je utvrđena uz pomoć boje tripansko plavo.

Antiproliferativna aktivnost testiranih jonskih tečnosti utvrđena je tetrazolijum kolorimetrijskim MTT testom, gde je MTT 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum-bromid. Ćelije su bile izložene ispitivanim JT tokom 72 h u koncentracionom opsegu od  $1 \cdot 10^{-8}$  do  $1 \cdot 10^{-4}$  mol·dm<sup>-3</sup>. Ćelije koje su rasle eksponencijalno su sakupljene, njihova vijabilnost prebrojana uz pomoć tripanskog plavog, zasejane na 96 mikrotitarskih udubljenja u gustini zasejanja od 5000 ćelija/udubljenje i inkubirane tokom noći. Rastvori testiranih supstanci u medijumu (10 μmol·dm<sup>-3</sup>/udubljenje) su dodati tako da finalne koncentracije budu u opsegu od  $1 \cdot 10^{-8}$  do  $1 \cdot 10^{-4}$  mol·dm<sup>-3</sup>. Nakon 72 h, ćelijska vijabilnost je utvrđena dodavanjem 10 mm<sup>3</sup> sterilnog MTT rastvora (5 mg·cm<sup>-3</sup>). Istaloženi kristali formazana su rastvoreni u zakišljenom 2-propanolu (100 mm<sup>3</sup> 0,04 mol·dm<sup>-3</sup> HCl u 2-propanolu) i merena je apsorbancija pomoću Multiscan MCC340 (*Labsystems; Helsinki, Finska*) spektrometra na talasnim dužinama  $\lambda = 540$  nm i 690 nm, nakon inkubacije od nekoliko minuta na sobnoj temperaturi. Mikrotitar udubljenja sa ćelijama, ali bez dodatih jonskih tečnosti su predstavljala kontrolu. Udubljenja bez ćelija koja su sadržavala samo kompletan medijum i MTT su korišćena kao slepe probe. Citotoksičnost (CI) je izračunata po formuli:

$$CI(\%) = 1 - \frac{A_{\text{uzorka}}}{A_{\text{kontrola}}} \cdot 100 \quad (3.6)$$

Analiza podataka je urađena upotrebom softverskog paketa Origin 8.1. Dva nezavisna eksperimenta su izvedena u četiri ponavljanja za svaku koncentraciju testirane jonske tečnosti. Srednje vrednosti i standardne devijacije ( $\sigma$ ) su izračunate za svaku koncentraciju. Antiproliferativna aktivnost je izražena kao IC<sub>50</sub> vrednost koja se definiše kao količina supstance koja umanjuje rast ćelija za 50%.

### 3.7.3 Uticaj vodenih rastvora jonskih tečnosti na rast pšenice, ječma i krastavca

Semena pšenice sorte NS 40S, ječma sorte NONIUS i krastavca sorte Tajfun izložena su dejstvu vodenih rastvora jonskih tečnosti u tri različite koncentracije od 10 mg·L<sup>-1</sup>, 100 mg·L<sup>-1</sup> i 1000 mg·L<sup>-1</sup>. Po 20 semena je posejano u staklenim Petrijevim posudama (prečnika

9 cm) na filter papiru, kojima je dodato 7,5 ml dejonizovane vode (kontrola) ili vodenog rastvora jonske tečnosti odgovarajuće koncentracije. Svaka ispitivana koncentracija jonskih tečnosti ispitana je u tri ponavljanja. Uzorci su potom postavljeni u prethodno sterilisani termostatski inkubator, na 299,15 K na naklijavanje u mraku. Klijavost je registrovana nakon 24, 48 i 72 h. Izgled klijanaca prikazan je na Slici 3.11.



*Slika 3.11. Izgled klijanaca pšenice*

Nakon 72 h iz svake Petrijeve posude je uzeto po pet klijanaca i razdvojen im je nadzemni deo i koren, nakon čega im je izmerena sveža masa, a suva masa je izmerena nakon sušenja biljnog materijala do konstante mase. Preostali intaktni klijanci su nakon 3-4 dana (tokom kojih su zalivani samo dejonizovanom vodom) presađeni u posude za gajenje biljaka zapremine 750 ml. Presađivanje je izvršeno u 2 ponavljanja sa po 16 (pšenica i ječam) ili 8 (krastavac) biljaka po posudi (Slika 3.12). Korišćen je potpun hranjivi rastvor po *Hoagland*-u. Biljke su gajene u komori za rast (RK-340 CH) (Slika 3.13) pod sledećim uslovima: dnevna temperatura 297,15 K; noćna temperatura 292,15 K; vlažnost 50% (kod krastavca je vlažnost podešena na 90%) i danju i noću, ventilator 50% danju i 40% noću, a dužina dana je trajala 06:00-18:00 h.



*Slika 3.12. a) Izgled ponika krastavca u Hoagland-ovom rastvoru, b) izgled klijanaca krastavca*



*Slika 3.13. Komora za rast*

Pšenica i ječam su u komori gajeni 8 dana, nakon čega su izmerene: sveža masa i dužina korena i nadzemnog dela. Krastavac je u komori gajen 40 dana, a zatim je izmerena masa korena, stabla i listova. Suva masa je izmerena nakon sušenja biljnog materijala do konstantne mase.

Svi predstavljeni rezultati su izraženi u odnosu na kontrolu (kontrola=100%). Eksperimentalni podaci su analizirani u statističkom softveru Origin 8.1 primenom ANOVA statističke analize. Pouzdanost rezultata je proverena korišćenjem Least Significant Difference (LSD) testa sa verovatnoćom od 0,05.

### 3.7.4 Antibakterijska aktivnost

Testirani mikroorganizmi za određivanje antibakterijske aktivnosti bile su dve vrste Gram negativnih bakterija: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) i *Escherichia coli* (ATCC 25922) i dve vrste Gram-pozitivnih bakterija: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) i *Listeria monocytogenes* (ATCC 1911).

Antibakterijska aktivnost je određivana upotrebom disk difuzione metode. Bakterije su uzgajane u *Müller-Hinton*-ovom agaru na 310,15 K u periodu od 24h. Potom su izrasle ćelije suspendovane u 0,9 % rastvrom natrijum-hlorida. Nakon toga su dodata 2ml suspenzije za rast i homogenizovano sa 15 ml otopljenog *Müller-Hinton*-ovog agara i prebačeno u Petrijevu posudu. Nakon očvršćavanja agara, sterilni disk prečnika 6mm je postavljen u agar i impregniran sa 15  $\mu$ l testiranih uzoraka jonskih tečnosti. Kao kontrolni uzorak korišćen je antibiotik u vidu smeše cefotaksima i klavulonske kiseline u odnosu 3:1. Testirane posude su prvo hladene u periodu od sat vremena na 281,15 K, a potom je usledila jednodnevna inkubacija na 310,15 K. Nakon inkubacijskog perioda, mereni su prečnici inhibicione zone korišćenjem *HiAntibiotic Zone Scale*<sup>TM</sup>. Sva merenja su rađena u triplikatima i rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost.

## 3.8 Računarske simulacije

Sve simulacije u okvirima ove disertacije su urađene upotrebom softverskih paketa Schrödinger suite 2015-2 i Yasara. Početna faza računarskih simulacija podrazumevala je geometrijsku optimizaciju ispitivanih jonskih tečnosti. Proces optimizacije je urađen upotrebom programa Jaguar 9.0., koji je sastavni deo programskog paketa Schrödinger Materials Science Suite 2015-4. Optimalne strukture su dobijene upotrebom teorije funkcionala gustina (density functional theory, DFT), pri čemu je korišćen funkcional B3LYP uz bazis funkcija 6-31+G(d,p). Nakon geometrijske optimizacije sprovedena je vibraciona analiza na istom nivou teorije, koja je odsustvom imaginarnih frekvencija potvrdila pravo ravnotežno stanje jonske tečnosti. U daljem toku analize korišćene su strukture sa najnižom potencijlnom energijom. Za optimizovane strukture urađena je analiza molekulskih deskriptora (elektrostatički potencijal, jonizaciona energija, dipolni momenti) kao i vizuelizacija međumolekulskih nekovalentnih interakcija (NCI) po metodi Johnson-a i saradnika. U cilju dobijanja makroskopskih veličina, poput gustina, i boljeg uvida u strukturnu uređenost čistih jonskih tečnosti urađene su simulacije molekulske dinamike (MD).

Za proces MD simulacija jonskih tečnosti na bazi imidazola upotrebljeno je polje sila OPLS 2005, dok je za holinijumske jonske tečnosti OPLS 2005 modifikovan i parametri su dati u tabelama u prilogu. Sve MD simulacije su rađene u kubnim ćelijama sa periodičnim granicama, uz korišćenje NPT ansambla (zadržane su konstante vrednosti pritiska i temperature). Početna faza je podrazumevala dostizanje ravnotežnog stanja koje je praćeno na osnovu promene slobodne energije čitavog sistema. Ekvilibrijum je dostignut nakon 10 ns i nakon toga su u narednih 20 ns prikupljani podaci za dalju analizu. Sve MD simulacije su urađene na pritisku od 101 325 Pa i temperaturi od 298,15 K. Proračuni dalekodometnih interakcija su vršeni *Evaldov*-om metodom, ograničenjem radijusa interakcije na 12 Å. Broj molekula za simulacije vodenih rastvora podešen je da odgovara eksperimentalnim koncentracijama od 0,04 mol·dm<sup>3</sup>. Parametri rastvarača su podešeni upotrebom TIP3P modela. Trajektorije, dobijene tokom simulacije molekulske dinamike, su korišćene za računanje radijalnih funkcija raspodele (RDF) i hidratacionih brojeva.

Za ispitivanje sposobnosti vezivanja pojedinih jonskih tečnosti za receptore gorkog ukusa upotrebljena je računarska doking metoda. Početna struktura receptora gorkog ukusa, TAS2R38 je pripremljena po ugledu na rad Abrol-a i saradnika [180]. Za ovu funkciju korišćena je opcija Protein Preparation Wizard i Glide modul, koji su sastavni deo Schrödinger programskog paketa. Struktura korišćeni model receptora TAS2R38 je početno analizirana programom Prime, pri čemu su dodate rezidue koje su nedostajale. Orijentacija, tautomerijska stanja i stepen protonacije aminokiselina je podešen da odgovara pH vrednosti 7 korišćenjem PROPKA opcije. Nakon toga, izvršena je geometrijska i energetska predoptimizacija enzima, korišćenjem polja sila OPLS-2005. Potom su upotrebom SiteMap opcije pronađena potencijalna aktivna, vezivna mesta na receptoru.

Strukture jonskih tečnosti pre dokinga su adekvatno pripremljene upotrebom funkcije LigPrep. U ovoj fazi JT su geometrijski optimizovani upotrebom funkcionala sa disperznom korekcijom, B3LYP-D3 uz korišćenje bazisa funkcija 6-31+G(d,p). Proces dokinga je urađen upotrebom funkcije Glide sa standardnom preciznošću i poljem sila OPLS-2005. Tokom ove procedure, omogućena je fleksibilna promena geometrijske konformacije liganada u cilju dobijanja što pouzdanijih rezultata. Dobijeni rezultati molekuskog dokinga su potom analizirani na osnovu „score“ funkcija i energije vezivanja koje uzimaju u obzir doprinos vodoničnih veza, sternu zaklonjenost struktura, kao i rezultate van der Valsovih i elektrostatičkih interakcija. Strukture sa naboljim „score“ vrednostima, kao i najnižim energijama su dalje analizirane.

## 4 REZULTATI I DISKUSIJA

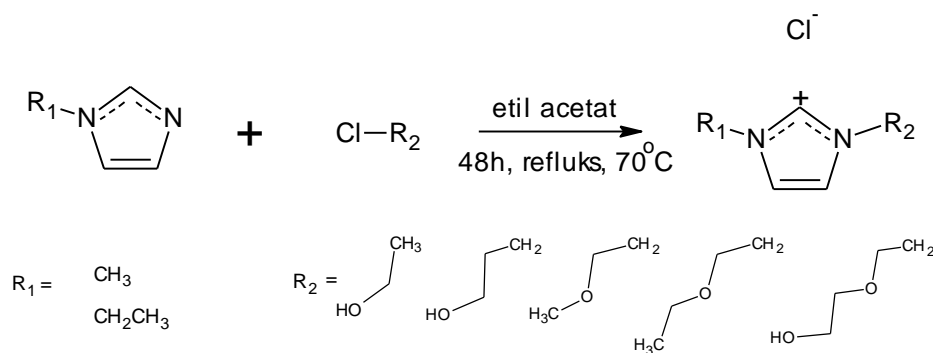
### 4.1 Sinteza jonskih tečnosti

#### 4.1.1 Sinteza imidazolijumovih jonskih tečnosti sa hloridnim anjonom

Sinteza jonskih tečnosti funkcionalizovanih hidroksilnom ili etarskom grupom u bočnom nizu, sa hloridom kao anjonom, započeta je odmeravanjem odgovarajuće mase 1-metilimidazola, odnosno 1-etilimidazola u jednogrlu balon. Potom je dodat hlorovani supstrat (2-hloretanol, 2-hloretil metil etar, 2-hloretil etil etar, 3-hloro-1-propanol, 2-(2-hloroetoksi)etanol) u desetoprocentnom višku. Kao rastvarač korišćen je etil acetat. Smeša je zagrevana pod refluksum u vremenu od 48 sati pri temperaturi od 343,15 K uz konstantno mešanje. Nakon završetka reakcije jasno su uočena dva sloja, pri čemu je gornji sloj predstavljao neizreagovale komponente rastvorene u etil acetatu, dok se novosintetisana jonska tečnost nalazila u donjem sloju. Dobijene jonske tečnosti su nakon odvajanja prečišćene ekstrakcijom sa novim količinama etil acetata. Proces je ponavljan do dobijanja prozirnog gornjeg sloja. Nakon prečišćavanja, jonske tečnosti 1-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazolijum hlorid, 1-(2-oksibutil)-3-metilimidazolijum hlorid, 1-(2-oksipropil)-3-metilimidazolijum hlorid, 1-(4-hidroksi-2-oksibutil)-3-metilimidazolijum hlorid i 1-(3-hidroksipropil)-3-etilimidazolijum hlorid su dobijene kao žućkaste, viskozne tečnosti na sobnoj temperaturi. Samo je u slučaju 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorida dobijen kristalni proizvod, koji je naknadno prekrystalisan iz etanola. Sve dobijene jonske tečnosti su čuvane u vakuum eksikatoru nad fosfor(V)-oksidom.

Čistoća novosintetisanih jonskih tečnosti je proverena potenciometrijskom titracijom sa srebro-nitratom, dok je sadržaj vode određen Karl-Fišerovom titracijom i dobijeni rezultati zajedno sa strukturama su prikazani u Tabeli 4.1. Na Šemi 4.1 prikazan je tok sinteze ovih jonskih tečnosti. Njihova struktura je potvrđena snimanjem NMR i IC spektara, koji su uz adekvatnu asignaciju prikazani na Slikama P1-P12.





Šema 4.1. Šematski prikaz sinteze jonskih tečnosti sa hloridnim anjonom

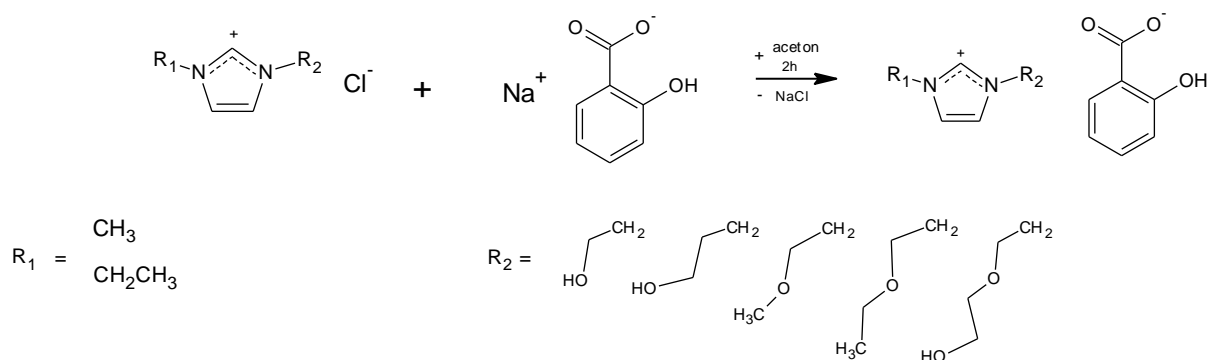
Tabela 4.1. Nazivi sintetisanih jonskih tečnosti i soli sa adekvatnim skraćenicama i sadržajem vode.

Naziv jonske tečnosti ili soli	Skraćenica	Sadržaj vode u ppm
1-(4-hidroksi-2-oksobutil)-3-metilimidazolijum hlorid	[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	256
1-(2-oksobutil)-3-metilimidazolijum hlorid	[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	221
1-(2-oksopropil)-3-metilimidazolijum hlorid	[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	248
1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorid	[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	296
1-(3-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorid	[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	289
1-(3-hidroksietil)-3-etilimidazolijum hlorid	[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	237
Imidazolijum hlorid	[Im][Cl]	206

#### 4.1.2 Sinteza imidazolijumovih jonskih tečnosti sa salicilatnim anjonom

Dobijene hidroksil i/ili etarski funkcionalizovane jonske tečnosti sa hloridom, kao i komercijalni 1-butil-3-metilimidazolijum hlorid, su korišćene kao polazna komponenta pri sintezi salicilatnih analoga. Kao rastvarač korišćen je aceton, pri čemu su dodate ekvimolarne količine natrijum-salicilata i odgovarajuće jonske tečnosti sa hloridom. Nakon 2 sata dobijena je salicilatna jonska tečnost koja je odvojena od nastalog belog taloga natrijum-hlorida ceđenjem kroz guč G-4 upotrebom vakuuma. Rezultujući rastvor jonske tečnosti u acetonu je potom uparavan upotrebom rotacionog vakuum uparivača na 343,15 K. Nakon toga uparavanje je nastavljeno korišćenjem industrijske vakuum pumpe uz zagrevanje na temperaturi od 373,15 K do dostizanja konstantne mase. Udeo vode je određen Karl-Fišerovom titracijom i iznosio je manje od 300 ppm (Tabela 4.2). Snimanjem NMR i IC spektara potvrđena je struktura

sintetisanih jonskih tečnosti (Slike P13-P20); dok je šematski postupak sinteze predstavljen na Šemi 4.2.



**Šema 4.2.** Sinteza kiseonično funkcionalizovanih jonskih tečnosti na bazi salicilata

Sinteza imidazolijum salicilata je izvedena potenciometrijskom kiselinsko-baznom titracijom. Određena količina imidazola je rastvorena u vodi na sobnoj temperaturi. Rastvor imidazola je titrovao standardnim rastvorom hlorovodonične kiseline ( $c=0,1053 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ) uz potenciometrijsko praćenje promene pH vrednosti. Rastvor je pretitrovao dodatkom male količine HCl-a. Na osnovu nule drugog izvoda titracione krive, očitana je pH vrednost u završnoj tački titracije (ZTT) i dodatkom vodenog rastvora imidazola u malim inkrementima uz konstantno mešanje pH je podešena na vrednost ZTT (pH=3).

Višak vode je uklonjen uparavanjem na rotacionom vakuum uparivaču u vremenskom intervalu od 2 sata pri temperaturi vodenog kupatila od  $T = 353,15 \text{ K}$ . Nakon uparavanja do konstantne mase uz upotrebu industrijske vakuum pumpe, imidazolijum hlorid je čuvan u eksikatoru sa fosfor (V) oksidom.

Nakon sinteze hloridne soli, sintetisan je imidazolijum salicilat ([Im][Sal]) pri čemu je u balon dodata ekvimolarna količina natrijum-salicilata i imidazolijum-hlorida i rastvorena u acetonu. Rastvor se mešao 2 h, nakon čega je ceđenjem kroz guč G-4 odvojen beli talog NaCl i dobijen rastvor [Im][Sal] u acetonu. Da bi se uklonio višak acetona, uzorak je dodatno sušen pod vakuumom na  $343,15 \text{ K}$  do dostizanja konstantne mase. Imidazolijum salicilat je čvrstog agregatnog stanja na sobnoj temperaturi i nakon postizanja konstantne mase ostavljen je 72 h pod vakuumom iznad  $\text{P}_2\text{O}_5$  kako bi se uklonila eventualno prisutna voda. Struktura dobijenih jedinjenja je potvrđena NMR i IC spektrima (Slike P21-P24), dok je sadržaj vode određen Karl-Fišerovom titracijom i predstavljen u Tabeli 4.2.

**Tabela 4.2.** Nazivi sintetisanih jonskih tečnosti i soli sa adekvatnim skraćenicama i udelom vode.

Naziv jonske tečnosti ili soli	Skraćenica	Sadržaj vode u ppm
1-(4-hidroksi-2-oksobutil)-3-metilimidazolijum salicilat	[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Sal]	256
1-(2-oksobutil)-3-metilimidazolijum salicilat	[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Sal]	221
1-(3-hidroksietil)-3-metilimidazolijum salicilat	[OHC <sub>3</sub> mIm][Sal]	289
1-(3-hidroksietil)-3-etilimidazolijum salicilat	[OHC <sub>3</sub> eIm][Sal]	237
Imidazolijum salicilat	[Im][Sal]	223
1-butil-3-metilimidazolijum salicilat	[Bmim][Sal]	249

### 4.1.3 Sinteza holinijumskih jonskih tečnosti

Sinteza holinijumskih jonskih tečnosti urađena je potencijometrijskom titracijom. Kao titraciono sredstvo korišćen je vodeni rastvor holin-hidroksida (ChOH), čija je tačna koncentracija ( $c = 3,50915 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ) određena titracijom sa standardnim rastvorom dihidrata oksalne kiseline. Odmerena masa nikotinske kiseline (biotina, askorbinske kiseline, taurina) je rastvorena u vodi na sobnoj temperaturi i rastvor je titrovao holin-hidroksidom uz praćenje promene pH vrednosti. Rastvor je pretitrovao dodatkom ChOH, sa ciljem određivanja završne tačke titracije. Na osnovu nule drugog izvoda titracione krive, očitana je pH vrednost u ZTT i podešena dodatkom nikotinske kiseline (biotina, askorbinske kiseline, odnosno taurina) da odgovara pH vrednosti u ZTT ( $\text{pH}_{[\text{Ch}][\text{Nicot}]}=7,95$ ;  $\text{pH}_{[\text{Ch}][\text{Biot}]}=8,80$ ;  $\text{pH}_{[\text{Ch}][\text{Asc}]}=7,66$ ;  $\text{pH}_{[\text{Ch}][\text{Tau}]}=8,02$ ).

Višak vode je uklonjen uparavanjem na rotacionom vakuum uparivaču 120 minuta pri temperaturi vodenog kupatila od  $T = 343,15 \text{ K}$ . Vakumiranje je nastavljeno upotrebom jače (industrijske) vakuum pumpe uz zagrevanje, dok nije uklonjena sva voda. Nakon uparavanja do konstantne mase, jonske tečnosti su čuvane u eksikatoru nad fosfor(V)-oksidom. Strukture sintetisanih jonskih tečnosti potvrđene su snimanjem NMR i IC spektara (Slike P25-P32), dok je sadržaj vode određen Karl-Fišerovom titracijom (Tabela 4.3).

**Tabela 4.3.** Nazivi holinijumskih jonskih tečnosti uz propratne skraćenice i sadržaj vode.

Naziv jonske tečnosti	Skraćenica	Sadržaj vode u ppm
Holinijum taurat	[Ch][Tau]	215
Holinijum askorbat	[Ch][Asc]	221
Holinijum nikotinat	[Ch][Nicot]	289
Holinijum biotinat	[Ch][Biot]	237

## 4.2 Fizičko-hemijska karakterizacija čistih jonskih tečnosti

### 4.2.1 Merenja gustina, viskoznosti i električne provodljivosti

Gustine, viskoznosti i električne provodljivosti jonskih tečnosti,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Tau}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Asc}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$  merene su u temperaturnom opsegu  $T = (293,15 - 323,15)$  K pri atmosferskom pritisku, a izmerene vrednosti su prikazane u Tabeli 4.4. Usled čvrstog agregatnog stanja na sobnoj temperaturi, ova merenja nisu urađena za jonske tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Nicot}]$ .

**Tabela 4.4.** Gustine, provodljivosti i viskoznosti čistih jonskih tečnosti,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Asc}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Tau}]$  u temperaturnom opsegu 293,15 - 323,15K na atmosferskom pritisku.

$T / \text{K}$	$d / \text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	$\kappa / \text{mS} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\eta / \text{mPa} \cdot \text{s}$
293,15	1,22553	0,070	3761,98
298,15	1,22252	0,131	2363,35
303,15	1,21939	0,222	1593,71
308,15	1,21623	0,336	957,31
313,15	1,21305	0,495	655,23
318,15	1,20988	0,707	481,14
323,15	1,20664	0,994	334,51
		$[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$	
293,15	1,15326	0,121	2063,10
298,15	1,15024	0,185	1284,36
303,15	1,14711	0,292	852,26
308,15	1,14402	0,438	612,73
313,15	1,14186	0,659	413,43
318,15	1,13869	1,022	292,63
323,15	1,13597	1,563	229,83

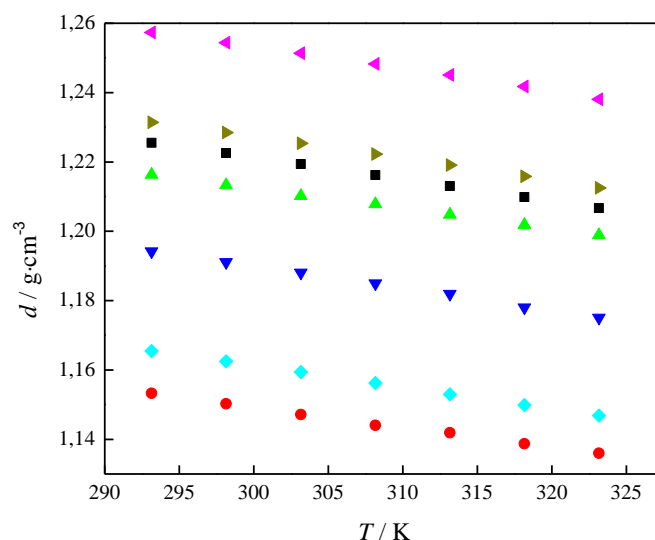
Tabela 4.4. (nastavak)

T / K	d / g·cm <sup>-3</sup>	κ / mS·cm <sup>-1</sup>	
		[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	η / mPa·s
293,15	1,21638	0,064	3993,53
298,15	1,21334	0,130	2455,81
303,15	1,21019	0,215	1623,83
308,15	1,20784	0,338	1025,12
313,15	1,20481	0,474	715,63
318,15	1,20186	0,640	488,54
323,15	1,19894	0,869	328,26
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]			
293,15	1,19421	0,082	2563,01
298,15	1,19109	0,159	1584,36
303,15	1,18802	0,261	1082,26
308,15	1,18499	0,394	712,73
313,15	1,18196	0,558	493,34
318,15	1,17801	0,844	352,21
323,15	1,17506	1,284	289,89
[Ch][Biot]			
293,15	1,16545	0,181	1565,67
298,15	1,16247	0,293	981,39
303,15	1,15939	0,418	619,07
308,15	1,15621	0,593	381,11
313,15	1,15299	0,791	220,16
318,15	1,14986	1,006	164,22
323,15	1,14681	1,311	121,18
[Ch][Asc]			
293,15	1,25732	0,076	2887,13
298,15	1,25441	0,164	1546,41
303,15	1,25136	0,306	801,41
308,15	1,24826	0,499	431,55
313,15	1,24508	0,766	231,97
318,15	1,24176	0,983	194,22
323,15	1,23804	1,298	160,84
[Ch][Tau]			
293,15	1,23140	0,201	1434,53
298,15	1,22845	0,297	985,12
303,15	1,22538	0,396	691,54
308,15	1,22225	0,503	503,78
313,15	1,21911	0,754	374,72
318,15	1,21584	0,961	281,19
323,15	1,21254	1,254	220,38

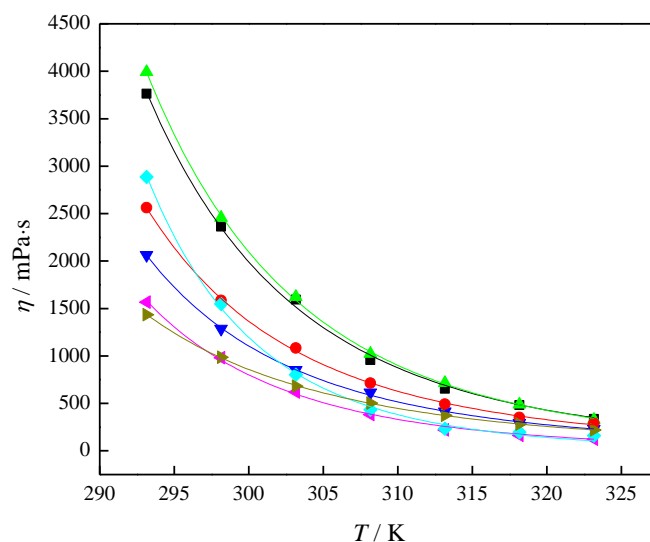
Standardne merne nesigurnosti:  $u(d) = 7,8 \cdot 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ;  $u(T) = 0,015 \text{ K}$ ;  $u(m) = 3,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$   
 Relativne standardne merne nesigurnosti:  $u_r(\eta) = 0,05$ ;  $u_r(\rho) = 0,015$ ;  $u_r(\kappa) = 0,05$

Iz dobijenih eksperimentalnih vrednosti uočava se da su gustine [Ch][Asc] i [Ch][Tau] veće od gustina jonskih tečnosti sa imidazolijumovim katjonom (Slika 4.1). Promena gustina funkcionalizovanih imidazolijumovih jonskih tečnosti prati trend: [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] > [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl] > [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] > [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]. Ovaj rezultat ukazuje da etarska grupa značajno smanjuje gustinu jonskih tečnosti, dok prisustvo hidroksilne grupe povećava gustinu, što je u skladu sa literaturnim podacima. Analiziranjem rezultata merenja viskoznosti

(Slika 4.2), uočava se da su holinijumske JT manje viskozne, samo najviskozniји [Ch][Asc] ima vrednosti slične manje viskozniјim imidazolijumovim jonskim tečnostima ([OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]). Iz dobijenih rezultata, potvrđeno je da prisustvo hidroksilne grupe u alkil lancu imidazolovog prstena povećava viskoznoѕt jonskih tečnosti, dok etarska grupa redukuje viskoznoѕt.

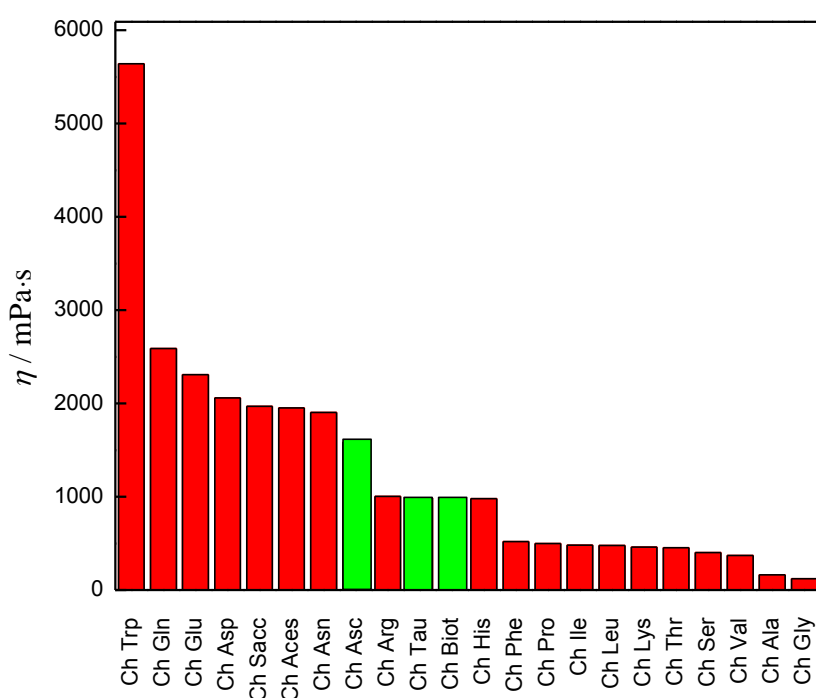


**Slika 4.1.** Promena gustina sa temperaturom u opsegu 293,15-323,15K za ispitivane jonske tečnosti, (■), [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (●), [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (▲), [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (▼), [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (◆), [Ch][Asc]; (◀), [Ch][Biot]; (▶), [Ch][Tau]



**Slika 4.2.** Promena viskoznoѕti sa temperaturom, fitovana VFT jednačinom: (■), [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (●), [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (▲), [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (▼), [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (◆), [Ch][Asc]; (◀), [Ch][Biot]; (▶), [Ch][Tau]

Posmatranjem isključivo holinijumskih jonskih tečnosti uočeno je da [Ch][Asc] ima više vrednosti viskoznosti na najnižim temperaturama u poređenju sa [Ch][Biot] i [Ch][Tau], čije su vrednosti veoma bliske. Takođe, uočava se da je promena viskoznosti sa temperaturom najizraženija kod [Ch][Asc], dok je ta promena najmanja kod [Ch][Tau]. Eksperimentalna merenja viskoznosti su upoređena sa vrednostima viskoznosti za holinijumske jonske tečnosti sa aminokiselinama kao anjonima i prikazani na Slici 4.3. Sa Slike 4.3 se uočava da se vrednosti viskoznosti novosintetisanih jonskih tečnosti nalaze na sredini skale, odnosno između viskoznosti [Ch][Asn] i [Ch][His] [116].

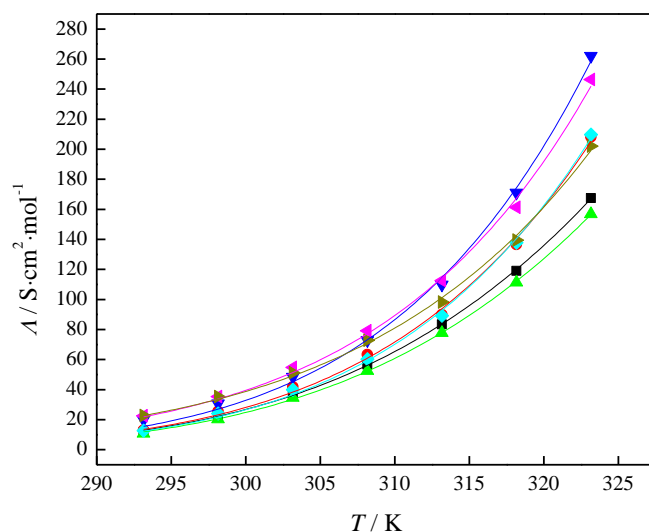


**Slika 4.3.** Poređenje eksperimentalnih vrednosti viskoznosti na 298,15 K za [Ch][Asc], [Ch][Biot] i [Ch][Tau] sa holinijumskim jonskim tečnostima sa aminokiselinama kao anjonima

Promene viskoznosti i molarne provodljivosti sa temperaturom (Slike 4.2 i 4.4) fitovane su *Vogel-Fulcher-Tamman*-ovom (VFT) jednačinom [181]:

$$A = A_0 \exp\left(\frac{E_A}{(T - T_0)}\right). \quad (4.1)$$

Koeficijent  $A$  predstavlja vrednost viskoznosti, odnosno molarne provodljivosti ispitivane jonske tečnosti,  $T$  je temperature u kelvinima,  $A_0$  je koeficijente VFT jednačine,  $E_A$  predstavlja aktivacionu energiju, dok je  $T_0$  temperature staklastog prelaza. Dobijene vrednosti za aktivacione energije i  $T_0$  su prikazane u Tabeli 4.5.



**Slika 4.4.** Promena molarne provodljivosti čistih jonskih tečnosti sa temperaturom, fitovana VFT jednačinom: (■), [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (●), [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (▲), [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (▼), [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (◆), [Ch][Asc]; (◀), [Ch][Biot]; (▶), [Ch][Tau]

**Tabela 4.5.** Vrednosti aktivacione energije ( $E_A$ ) i temperature staklastog prelaza ( $T_o$ ) dobijene upotrebom VFT jednačine.

ILs	viskoznost		molarna provodljivost	
	$E_A / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$	$T_o / \text{K}$	$E_A / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$	$T_o / \text{K}$
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	923,63	202,82	922,17	205,21
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	837,05	216,74	813,82	218,91
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	940,42	203,03	925,17	205,11
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	842,92	211,64	863,33	216,75
[Ch][Biot]	774,12	228,91	771,05	230,11
[Ch][Asc]	835,24	237,11	842,22	241,04
[Ch][Tau]	776,40	233,89	781,93	236,22

Poređenjem dobijenih aktivacionih energija uočavaju se značajno više vrednosti za imidazolijumove jonske tečnosti u poređenju sa holinijumskim. Ovi rezultati su u skladu sa većom viskoznošću imidazolijumovih jonskih tečnosti. Holinijum askorbat, koji je i najviskozniји iz grupe holinijumskih JT, ima vrednosti energije aktivacije približne jonskim tečnostima [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] i [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]. Pozitivnije vrednosti  $E_A$  ukazuju na potencijalno izraženije interakcije između katjona i anjona, odnosno opisuju da je potrebno dovesti veću energiju sistemu da bi počeo proces viskoznog tečenja. Posmatrajući samo imidazolijumove JT funkcionalizovane polarnim grupama, energija aktivacije je veća kod [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] i [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl], u poređenju sa [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] i [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl].

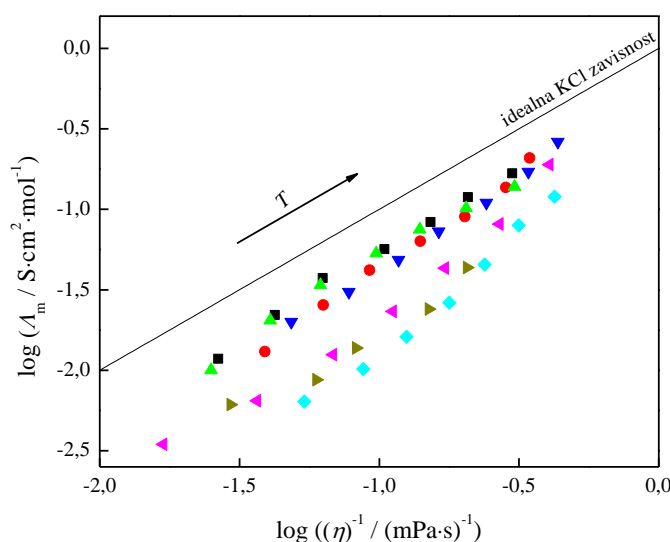


Ovaj rezultat ukazuje da prisustvo samo etarske grupe kao i produžavanje supstituenta na N1 azotu dovodi do slabljenja interakcija između katjona i anjona, odnosno posledično niže vrednosti  $E_A$ .

Na osnovu izmerenih vrednosti viskoznosti i provodljivosti predstavljena je *Walden-ova* zavisnost (“*Walden plot*”) sa ciljem ispitivanja jonskog karaktera ovih jedinjenja [182]. Relacija između molarne provodljivosti i viskoznosti u ovom slučaju je izražena jednačinom:

$$\log \Lambda_m = \log C + a \log \eta^{-1} \quad (4.2)$$

gde je  $\Lambda_m$  molarna provodljivost,  $\eta^{-1}$  fluidnost,  $a$  predstavlja nagib koji opisuje sposobnost razdavajanja jona, a  $C$  je temperaturno zavisna konstanta. *Walden-ova* zavisnost za ispitivane jonske tečnosti predstavljena je na Slici 4.5.



**Slika 4.5.** *Walden-ova zavisnost u temperaturnom opsegu 293,15-323,15K za ispitivane jonske tečnosti, (■), [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (●), [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (▲), [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (▼), [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (◆), [Ch][Asc]; (◀), [Ch][Biot]; (▶), [Ch][Tau]*

*Walden-ova* zavisnost predstavlja grafički prikaz odstupanja ispitivanih jonskih jedinjenja od idealne kalijum hloridne zavisnosti, odnosno da li je provodljivost veća ili manja od one koju predviđa viskoznost. Naime, kalijum hlorid je uzet za referentnu vrednost pošto je potpuno disosovan pri koncentraciji od  $0,01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , pri čemu je promena električne provodljivosti isključivo posledica uticaja viskoznosti. Na ovaj način se uspešno opisuje stepen asocijacije ( $\alpha$ ) odnosno disocijacije ispitivanih jedinjenja. Kao što se sa Slike 4.5 može videti sve sintetisane jonske tečnosti se nalaze

ispod idealne zavisnosti koju ima KCl, ukazujući na slabiji jonski karakter, odnosno nepotpunu disocijaciju. U cilju kvantifikacije ove veličine, primenjen je *Angell*-ov metod [182], merenjem vertikalne zavisnosti ( $\Delta w$ ) od idealne KCl linije za svaku jonsku tečnost, dat izrazom:  $\alpha(\%) = 100 \cdot 10^{-\Delta w}$ . Dobijeni rezultati za ispitivane jonske tečnosti (Tabela 4.6) se nalaze u interval od 40-70% ukazujući na postojanje značajnog nivoa samoasocijacije u jonskim tečnostima.

**Tabela 4.6.** Vrednosti stepena disocijacije za funkcionalizovane jonske tečnosti na temperaturi  $T = 298,15$  K, dobijene *Angell*-ovom metodom.

Jonska tečnost	$\alpha$ / %
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	69,24
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	60,18
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	68,02
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	57,77
[Ch][Biot]	55,96
[Ch][Asc]	46,47
[Ch][Tau]	53,21

Poređenjem rezultata predstavljenih u Tabeli 4.6 i na Slici 4.5 uočava se da su jonske tečnosti na bazi holina udaljenije od idealne KCl zavisnosti u odnosu na jonske tečnosti na bazi imidazola. Ovakav rezultat ukazuje da jonske tečnosti na bazi holina, usled veće kompleksnosti anjona, formiraju značajno veći broj katjon-anjon interakcije nego u slučaju hlorida, otežavajući na taj način disocijaciju.

#### 4.2.2 Računarske simulacije čistih jonskih tečnosti

U cilju potvrde eksperimentalnih rezultata, kao i boljeg razumevanja interakcija u čistim jonskim tečnostima urađene su računarske simulacije. Za uspešnu i eksperimentalno uporedivu simulaciju neophodan je pravilan izbor polja sila [183-185]. Usled nepostojanja opšteg pravila koje bi sugerisale parametre polja sila za jonske tečnosti, prva faza simulacije podrazumevala je validaciju korišćenih parametara. U skladu sa tim, nakon uspešne geometrijske optimizacije, nakon koje nije bilo znakova negativnih vibracionih traka u simuliranim infracrvenim spektrima, urađena je simulacija molekulske dinamike iz koje su dobijene teorijski predviđene vrednosti gustina. Ovi rezultati su upoređeni sa eksperimentalnim vrednostima gustina i prikazani u Tabeli 4.7 u cilju potvrde ispravnosti korišćenog teorijskog modela.

**Tabela 4.7.** Eksperimentalne i teorijske vrednosti gustina za čiste jonske tečnosti na temperature od 298,15 K, kao i vrednosti energije veze između katjona i anjona ( $E_{bin}$ ).

Jonska tečnost	$d$ (eksp.) / $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	$d$ (sim.) / $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	RSD*/ %	$E_{bin}$ / $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	1,22524	1,22458	0,5	-420,49
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	1,15024	1,14997	0,3	-391,62
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	1,21334	1,21283	0,4	-416,31
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	1,19109	1,19072	0,3	-409,28
[Ch][Biot]	1,16247	1,16033	0,2	-344,93
[Ch][Asc]	1,25441	1,25091	0,3	-444,83
[Ch][Tau]	1,22845	1,23321	0,4	-302,11

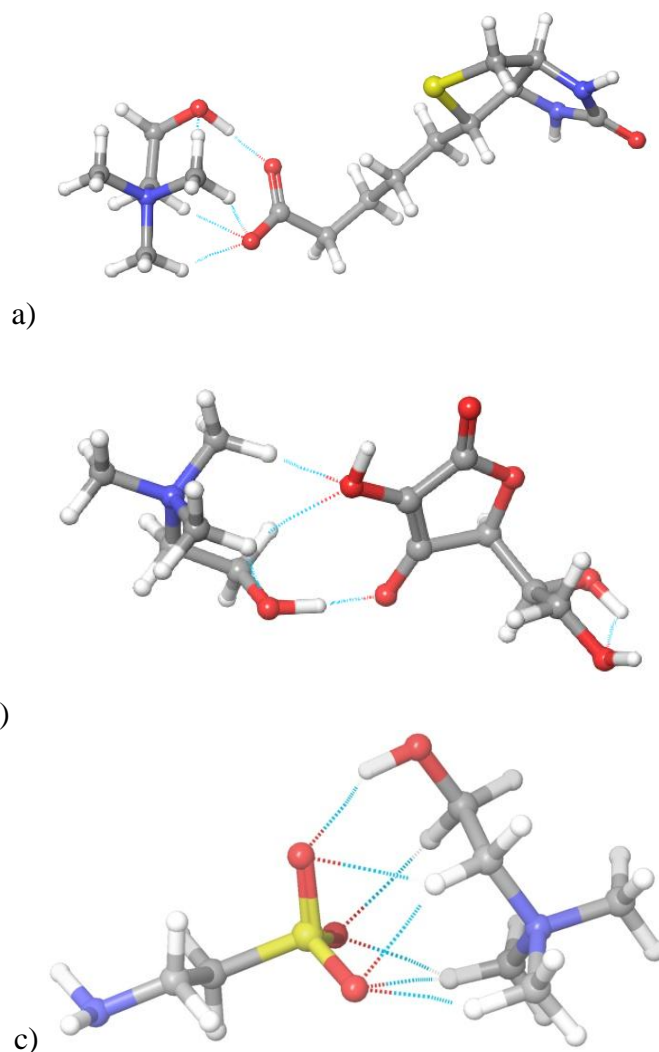
\* RSD=100(( $d$ (eksp)– $d$ (sim))/ $d$ (eksp))

Iz Tabele 4.7, uočava se da teorijske i eksperimentalne gustine na svim temperaturama se razlikuju za manje od 1%, što potvrđuje da je korišćeni model ispravan i može se koristiti za dalju interpretaciju eksperimentalnih rezultata.

Prvi parameter koji je korišćen za kvantifikaciju fizičko-hemijskih svojstava JT bila je energija vezivanja jonskih parova (eng. *ion pair binding energy*,  $E_{bin}$ ). Izračunate vrednosti  $E_{bin}$  prikazane su u Tabeli 4.7. Kao što se može videti iz Tabele 4.7 vrednosti  $E_{bin}$  prate sledeći trend [Ch][Asc] < [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] < [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl] < [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] < [Ch][Biot] < [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] < [Ch][Tau]. Koreliranjem sa eksperimentalnim rezultatima uočava se da jonske tečnosti sa najnižim vrednostima  $E_{bin}$  imaju najviše vrednosti viskoznosti i gustina, a najniže vrednosti električne provodljivosti. Ovakvi rezultati su u saglasnosti sa korelacijama *Bernard*-a i saradnika [185]. Naime, vrednosti energije vezivanja ukazuju na jačinu intramolekulskih interakcija između jona. Niže vrednosti  $E_{bin}$  su posledica boljeg pakovanja usled jačih interakcija, koje uzrokuju više vrednosti gustina i viskoznosti, kao što je prikazano u ispitivanim jonskim tečnostima.

U radu *Liu* i saradnika potvrđeno je da snažne međumolekulske sile poput *van der Waals*-ovih sila, vodonične veze i  $\pi$ - $\pi$  interakcija značajno doprinose porastu viskoznosti holinijumskih jonskih tečnosti [186]. Sa tim ciljem na Slici 4.6, prikazane su geometrijski optimizovane strukture [Ch][Asc], [Ch][Biot] i [Ch][Tau]. Analiziranjem broja nekovalentnih interakcija uočava se da je broj interakcija između katjona i anjona kod [Ch][Tau] značajno veći u odnosu na askorbat i biotinat (7 interakcija kod [Ch][Tau] u odnosu na 3 i 4 interakcije kod [Ch][Asc] i [Ch][Biot]). Ipak, merenjem dužine i energije veza utvrđeno je da su interakcije između holinijuma i taurata pretežno *van der Waals*-ove prirode, dok se kod askorbata formiraju prvenstveno vodonične veze. Naime, poznato je da su vodonične veze

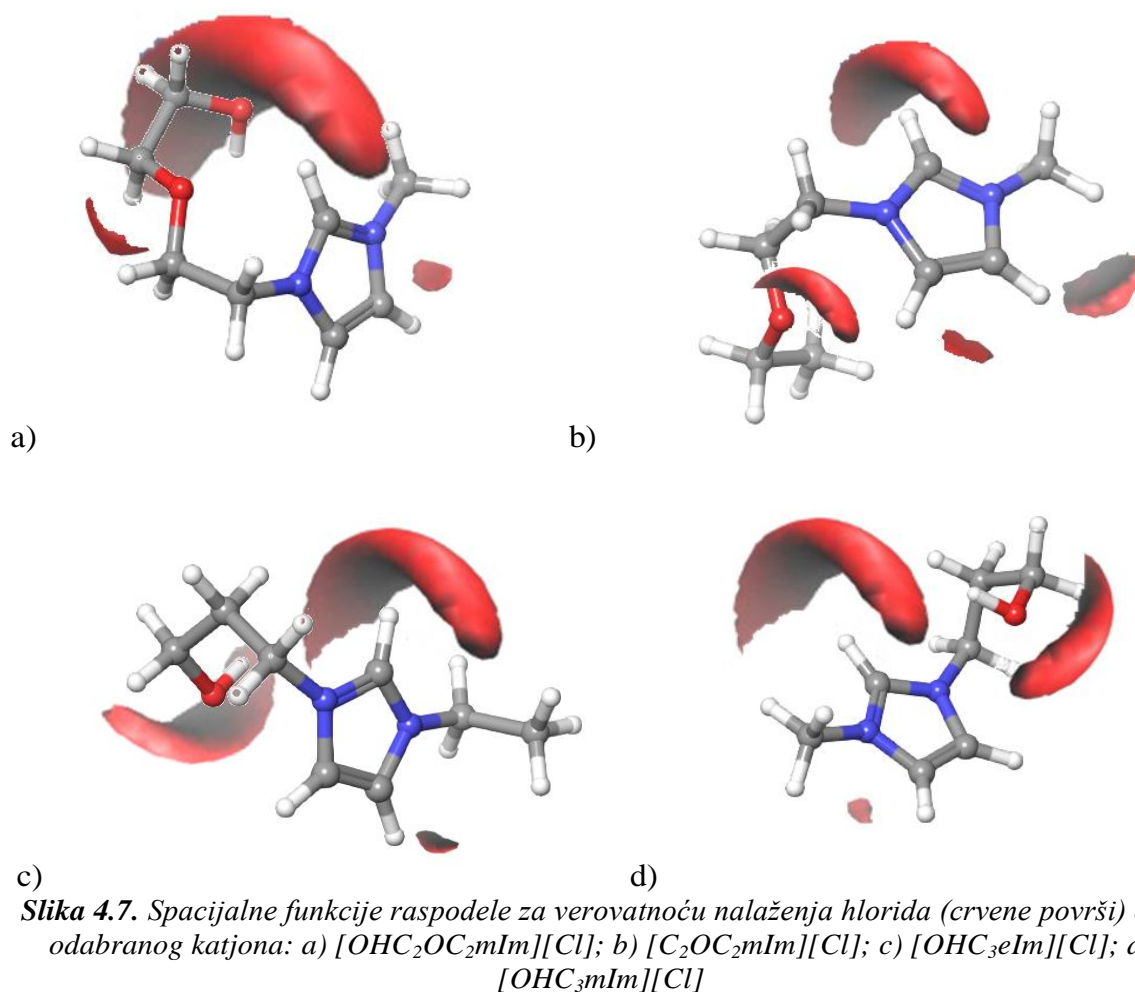
snažnije i u većoj meri doprinose stabilnosti određene strukture, stoga su vrednosti viskoznosti i energije vezivanja najveće u slučaju [Ch][Asc]. Takođe najniži stepen disocijacije za [Ch][Asc], dobijen iz *Walden*-ove zavisnosti, je potpuno u saglasnosti sa iznesenim zaključkom.



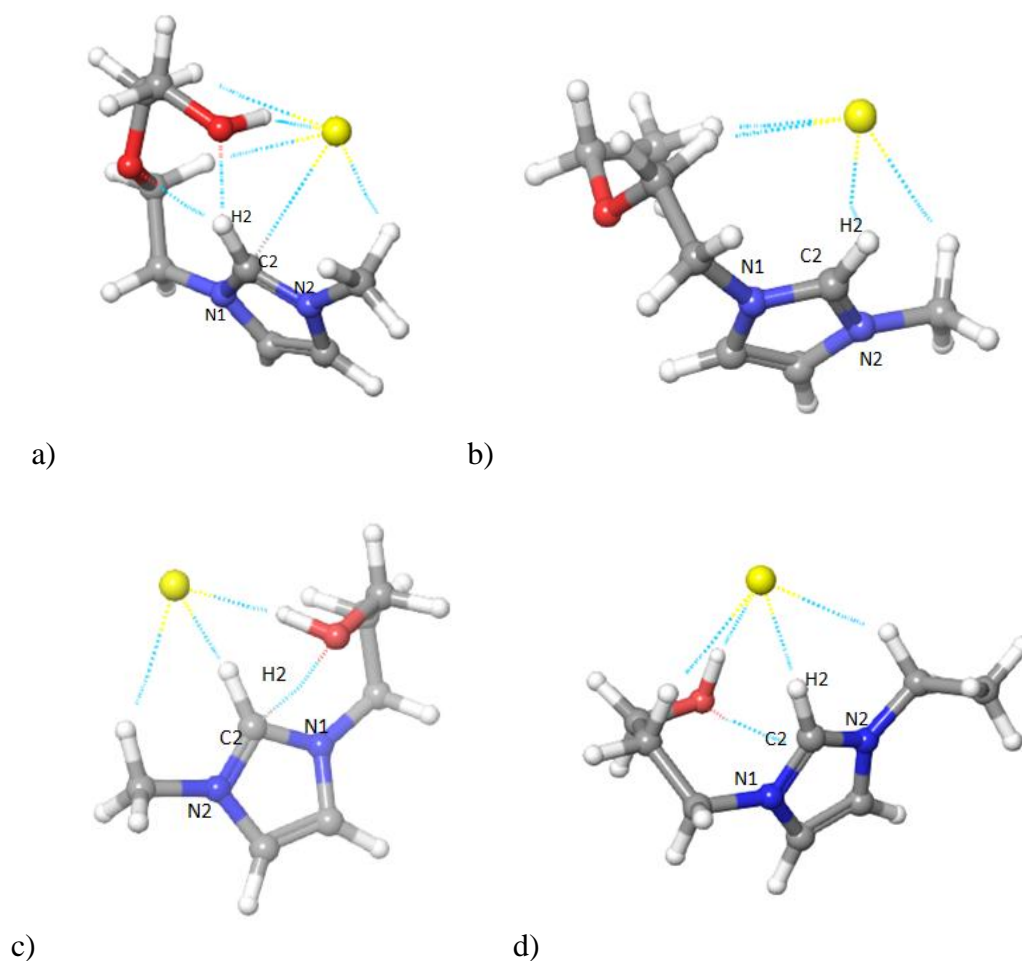
**Slika 4.6.** Optimizovane strukture jonskih tečnosti sa prikazom nekovalentnih interakcija (a-[Ch][Biot], b-[Ch][Asc], c-[Ch][Tau])

U nastavku ovog poglavlja veća pažnja posvećena je funkcionalizovanim jonskim tečnostima na bazi imidazola, u svrhu pronalaženja detaljnih objašnjenja za uticaj finih strukturnih modifikacija (produžavanje alkil niza, kao i uvođenje hidroksilne odnosno etarske grupe) na fizičko-hemijska svojstva čistih jonskih tečnosti. Početna faza analize, podrazumevala je precizno pronalaženja pozicije hloridnog anjona oko imidazolijumovih jonskih tečnosti. Ovo je postignuto izračunavanjem spacijalne funkcije raspodele, (eng. *Spatial distributive function*, SDF), koja

predstavlja statističku verovatnoću nalaženja anjona oko katjona. Dobijeni rezultati su prikazani na Slici 4.7.



Na osnovu rezultata SDF-a identifikovane su dve potencijalne mogućnosti katjon-anjon interakcija. Jedna je oko H2 vodonika sa imidazolovog prstena i hlorida, a druga oko kiseonika iz alkil lanca i hlorida. Iz integrala SDF površina zaključeno je da primarnu interakciju anjon ostvaruje sa vodonikom H2 iz imidazolovog prstena. Nakon lociranja potencijalnih interakcija između katjona i anjona, urađena je dodatna geometrijska optimizacija praćena sa analizom nekovalentnih interakcija. Vizualizovane interakcije sa geometrijski optimizovanim monomernim strukturama jonskih tečnosti su prikazane na Slici 4.8, dok su dužine veza između katjona i anjona, kao i gustine naelektrisanja date u Tabeli 4.8. Takođe, rezultati su upoređeni sa nefunkcionalizovanim analogom u vidu 1-butil-3-metilimidazolijum hlorida.



**Slika 4.8.** Optimizovane strukture monomera jonskih tečnosti sa predstavljenim nekovalentnim interakcijama: a)  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , b)  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , c)  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , d)  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$

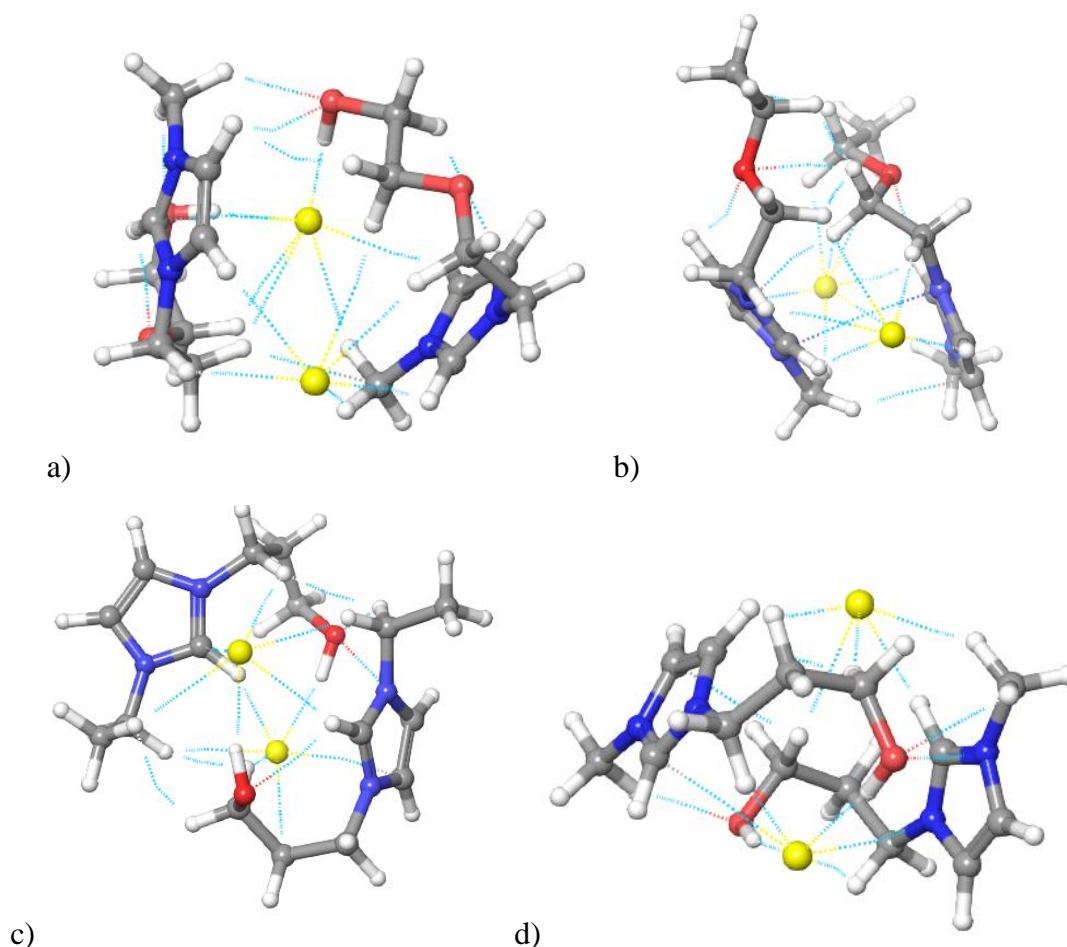
**Tabela 4.8.** Dužine veza između hlorida i vodonika H2 za različite katjone, kao i gustina naelektrisanja ( $\rho$ ) oko vodonika H2.

	$r_{\text{Cl-H2}}$ (Å)	$\rho(\text{H2})$ / e
$[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$	2,25	0,181
$[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$	1,98	0,226
$[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$	2,13	0,186
$[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$	2,02	0,166
$[\text{Bmim}][\text{Cl}]$	1,84 <sup>45</sup>	0,238*

\*Vrednosti dobijene simulacijom sa istim nivoom teorije

Kao što se iz prikazanog može videti, veza između hlorida i vodonika sa imidazolovog prstena, H2, za novosintetisane jonske tečnosti je značajno duža nego kod  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$ . Ovakav rezultat sugeriše da uticaj dodatnih interakcija između hlorida i kiseonika iz alkil lanca dovodi do delokalizacije anjona, a samim tim i do slabljenja formirane vodonične veze sa H2. U cilju dodatnog objašnjenja nastalog

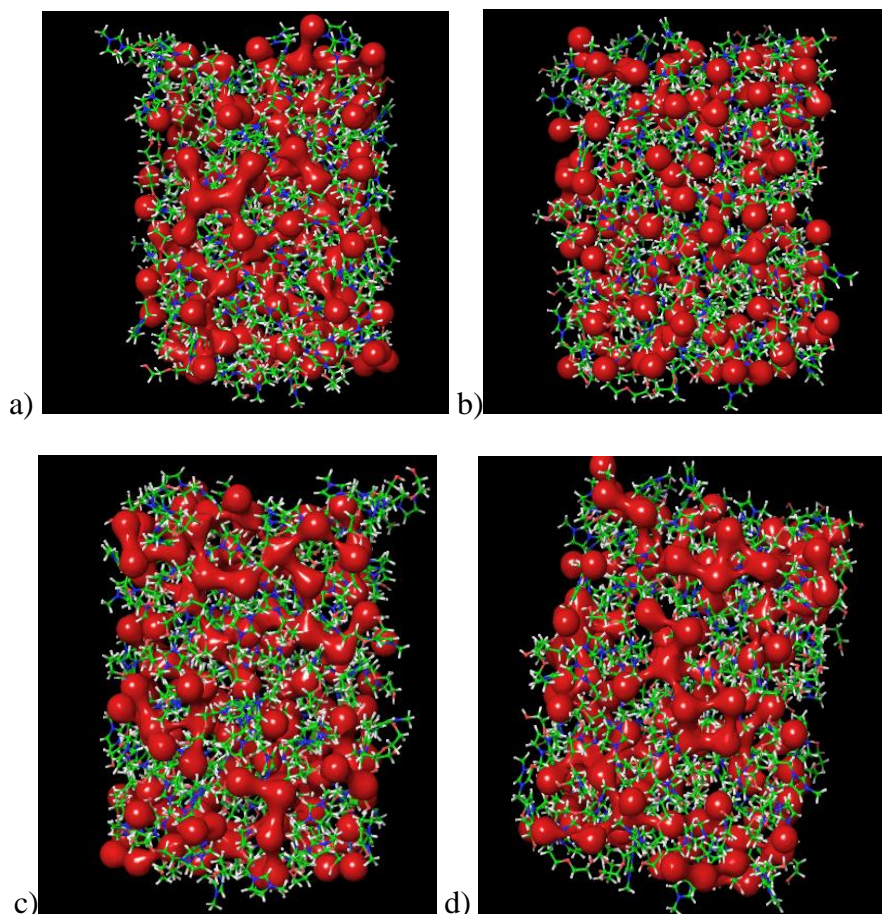
fenomena prikazane su optimizovane strukture dimera ispitivanih jonskih tečnosti (Slika 4.9).



**Slika 4.9.** Optimizovane strukture dimera, sa predstavljenim nekovalentnim interakcijama: a)  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  b)  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , c)  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , d)  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$

Kao što se može videti sa Slike 4.9, kod jonskih tečnosti funkcionalizovanih hidroksilnom grupom pored interakcije anjona i vodonika H2, dolazi do interakcije između OH grupe i anjona, ali istovremeno i interakcije OH grupe iz bočnog lanca sa najkiselijim vodonikom sa imidazolovog prstena (H2). Na ovaj način, hlorid ostvaruje u proseku dve interakcije sa katjonom, pri čemu kompeticija između hloridnog anjona i hidroksilne grupe doprinosi nižoj vrednosti  $E_{\text{bin}}$  nego kod  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$ . Sa druge strane, uočava se već kod dimerne strukture da se katjoni i anjoni funkcionalizovanih jonskih bivaju istisnuti usled interakcije OH grupe sa alkil lanca i imidazolovog prstena. Na ovaj način, pojavom “samohelatirajućeg” efekta katjon i anjon se organizuju u "slojeve", omogućavajući veću pokretljivost jona, koja dovodi do agregatnog stanja ovih jonskih tečnosti, za razliku od  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$ . Postojanje nehomogenosti u strukturi

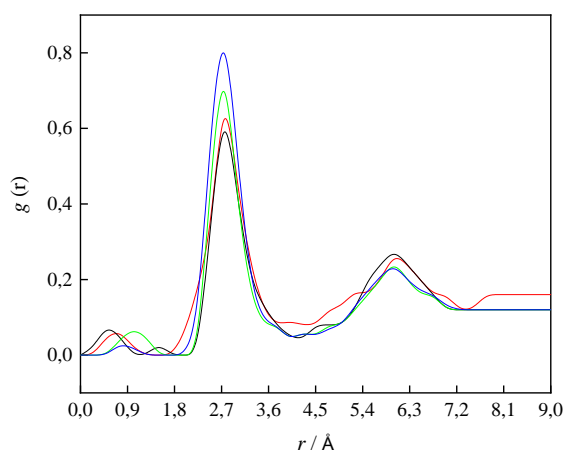
ovih jonskih tečnosti nastalih grupacijom anjona usled samohelatirajućeg efekta katjona prikazana je metodom razvijenom od strane *Canongia Lopez* i saradnika (Slika 4.10) [187].



**Slika 4.10.** Prikaz organizacije jona jonskih tečnosti metodom predloženom od strane *Canongia Lopez* (hlorid je predstavljen crvenom bojom): a)  $[OHC_3mIm][Cl]$ , b)  $[OHC_3eIm][Cl]$ , c)  $[OHC_2OC_2mIm][Cl]$ , d)  $[C_2OC_2mIm][Cl]$

Za precizniju kvantifikaciju interakcija između katjona i anjona izračunate su radijalne funkcije raspodele (RDF), odnosno određena je prosečna udaljenost između katjona i anjona. Na Slici 4.11 su prikazane udaljenosti između H2 i hlorida.





**Slika 4.11.** Verovatnoća nalaženja hlorida oko vodonika H2 za čiste jonske tečnosti pri temperaturi od 298,15 K (zelena [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl], plava [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl], crna [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl], crvena [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl])

Kao što se može videti najviše vrednosti  $g(r)$  i na najmanjem rastojanju ( $r$ ) su za jonsku tečnost [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]. Ovakav rezultat ukazuje da je hlorid najbliže H2 vodoniku u slučaju [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] usled najslabije izraženog uticaja kiseonika iz etarske grupe na interakcije bočnog lanca i imidazolovog prstena. Nasuprot tome, sa Slike 4.11 se uočava da hidroksilna grupa na terminalnom kraju alkil lanca, koja interaguje kako sa hloridom tako i sa H2, dovodi do pomeranja  $g(r)$  maksimuma za hlorid ka većim udaljenostima. Takođe, uočava se da produžavanjem alkil supstituenta na N2 atomu hlorid biva dodatno udaljen od imidazolovog prstena, usled izraženijih sternih smetnja, kao što je slučaj sa [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl].

Sa ciljem razdvajanja doprinosa katjon-katjon, anjon-anjon i katjon-anjon interakcija ukupnoj vrednosti RDF-a, strukturne funkcije su izračunate pomoću izraza:

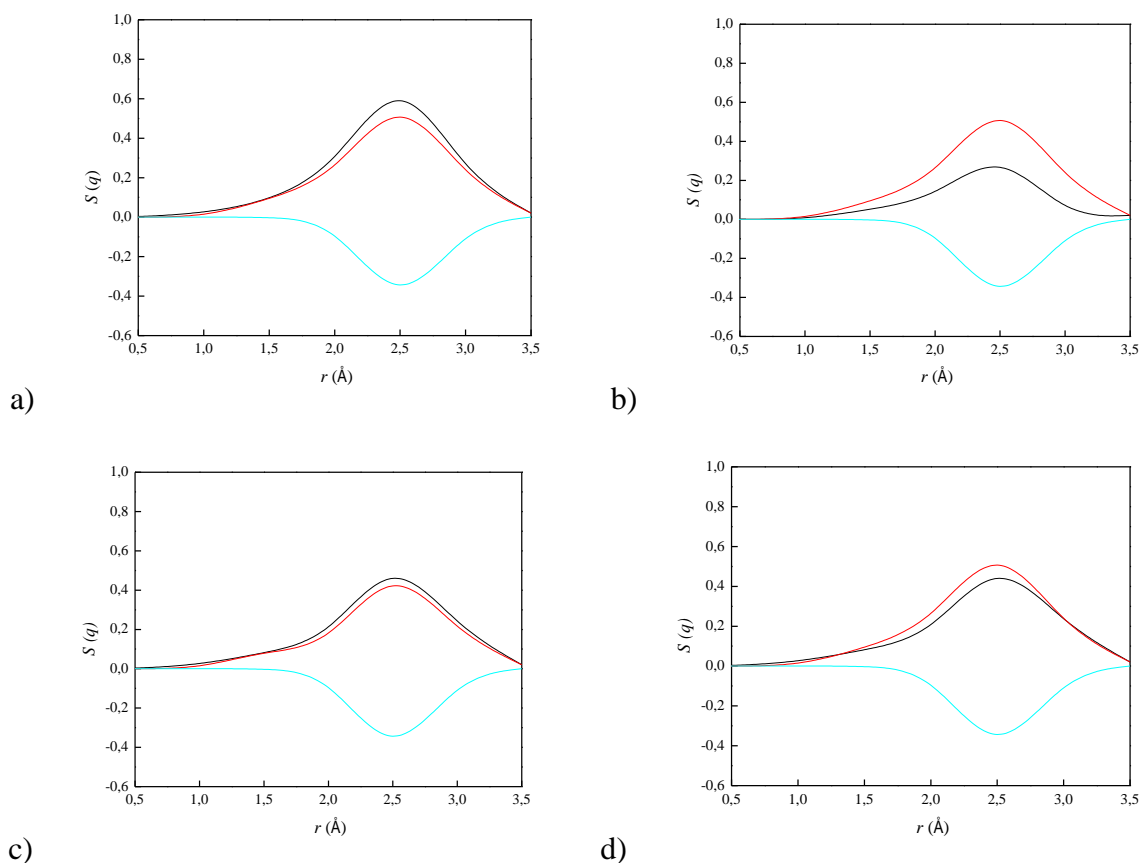
$$S(q) = \frac{\rho_o \sum_i^n \sum_j^n x_i x_j f_i(q) f_j(q) \int_0^\infty 4\pi r^2 (g_{ij}(r) - 1) \frac{\sin qr}{qr} dr}{\left[ \sum_i^n x_i f_i(q) \right]^2} \quad (4.3)$$

gde,  $g_{ij}(r)$  predstavlja radijalnu funkciju raspodele za atome tipa  $i$  i  $j$ ;  $x_{i/j}$  je udeo atoma tipa  $i$  ili  $j$ ;  $f_{i/j}(q)$  je faktor dobijen difrakcijom x zraka za atome tipa  $i$  odnosno  $j$ ;  $\rho_o$  predstavlja numeričku gustinu. U cilju redukcije moguće greške skraćenja funkcije pri višim vrednostima  $r$  korišćena je *Lorch*-ova funkcija.

Izračunata ukupna strukturna funkcija,  $S(q)$ , se može podeliti na pojedinačne jonske doprinose, izrazom:

$$S(q) = S_{c-c}(q) + S_{a-c}(q) + S_{c-a}(q) + S_{a-a}(q) \quad (4.4)$$

pri čemu  $a$  i  $c$  predstavljaju anjonski i katjonski doprinos, koji su korišćeni u daljoj analizi podataka. Dobijeni rezultati su prikazani na Slici 4.12.



**Slika 4.12.** Strukturne funkcije ( $S(q)$ ) za razdvajanje doprinosa katjon-katjon (crna), katjon-anjon (crvena) i anjon-anjon (plava) interakcija: a)  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  b)  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , c)  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , d)  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$

Kao što je prikazano na Slici 4.12 gotovo su identični doprinosi katjon-katjon i katjon-anjon interakcija u čistim jonskim tečnostima kod  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ . Jedino se u slučaju  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  uočava značajno veći doprinos katjon-anjon interakcija što je u saglasnosti sa odustvom samohelatirajućeg efekta kod ove jonske tečnosti.

## 4.3 Fizičko-hemijska karakterizacija vodenih rastvora jonskih tečnosti

### 4.3.1 Volumetrijska svojstva vodenih rastvora jonskih tečnosti

U cilju određivanja uticaja sintetisanih jonskih tečnosti na strukturu vode ispitivani su vodeni rastvori  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Asc}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Tau}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Nicot}]$ . Za ispitivane jonske tečnosti,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , i  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$  izmerene su gustine u temperaturnom opsegu  $T = (278,15 - 313,15)$  K, pri atmosferskom pritisku, dok je opseg ispitivane temperature za jonske tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Asc}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Tau}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Nicot}]$  bio  $T = (293,15 - 313,15)$  K, takođe pri atmosferskom pritisku. Rezultati su prikazani u Tabeli P1 u Prilogu. Na osnovu izmerenih vrednosti gustina, izračunate su prividna molarna zapremina,  $V_\phi$ , i parcijalne molarne zapremine jonskih tečnosti ( $V_2$ ) i vode ( $V_1$ ) po formulama:

$$V_\phi = \frac{1000(d_o - d)}{mdd_o} + \frac{M_2}{d} \quad (4.5)$$

$$V_1 = \frac{\sqrt{m}}{2} \left( \frac{\partial V_\phi}{\partial \sqrt{m}} \right)_{T,p,n_2} + V_\phi \quad (4.6)$$

$$V_2 = \frac{M_2}{d_2} - \frac{M_2 m^{3/2}}{2000} \left( \frac{\partial V_\phi}{\partial \sqrt{m}} \right)_{T,p,n_1} \quad (4.7)$$

gde je  $M_2$  molarna masa jonske tečnosti,  $d_o$  i  $d$  su vrednosti gustina vode i vodenih rastvora, i  $m$  je molalitet jonske tečnosti. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli P1 u Prilogu. Izračunate vrednosti prividnih molarnih zapremina su interpretirane *Masson*-ovom jednačinom, koja važi za jako razblažene rastvove i ima oblik [188]:

$$V_\phi = V_\phi^o + S_v \cdot \sqrt{c} \quad (4.8)$$

$V_\phi^o$  predstavlja prividnu molarnu zapreminu pri beskonačnom razblaženju, a  $S_v$  je koeficijent koji opisuje interakcije između rastvorka i rastvarača. Vrednosti ovih koeficijenata su prikazani u Tabeli 4.9.

**Tabela 4.9.** Parametri Masson-ove jednačine za ispitivane vodene rastvore jonskih tečnosti, uz prikaz standardne devijacije ( $\sigma$ ) i koeficijenta korelacije ( $R^2$ ).

$T / (K)$	$V_{\phi}^0 / (\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$	$S_V / (\text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-3/2})$	$\sigma$	$R^2$
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]				
293,15	143,36	-75,87	0,0025	0,9990
298,15	144,56	-79,18	0,0033	0,9991
303,15	145,67	-83,29	0,0022	0,9993
308,15	146,66	-86,81	0,0019	0,9997
313,15	147,75	-90,61	0,0020	0,9997
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]				
278,15	160,88	-84,50	0,0029	0,9992
283,15	162,12	-85,40	0,0024	0,9993
288,15	163,52	-89,21	0,0031	0,9993
293,15	165,30	-91,87	0,0030	0,9990
298,15	167,34	-97,73	0,0023	0,9991
303,15	168,60	-101,14	0,0029	0,9992
308,15	170,03	-104,69	0,0036	0,9990
313,15	171,82	-109,66	0,0033	0,9991
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]				
278,15	169,32	-40,19	0,0024	0,9991
283,15	170,56	-42,28	0,0021	0,9993
288,15	172,12	-43,64	0,0028	0,9992
293,15	174,17	-48,75	0,0018	0,9994
298,15	176,13	-52,79	0,0029	0,9991
303,15	177,47	-56,53	0,0031	0,9992
308,15	178,98	-59,78	0,0035	0,9991
313,15	180,86	-64,77	0,0038	0,9991
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]				
278,15	156,60	-41,78	0,0022	0,9991
283,15	157,70	-42,07	0,0026	0,9990
288,15	159,60	-43,94	0,0021	0,9995
293,15	161,25	-44,58	0,0023	0,9992
298,15	162,70	-48,22	0,0024	0,9993
303,15	164,00	-48,31	0,0025	0,9994
308,15	165,45	-49,42	0,0031	0,9993
313,15	167,12	-52,49	0,0033	0,9992
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]				
278,15	155,73	-14,52	0,0024	0,9992
283,15	157,46	-15,06	0,0019	0,9995
288,15	159,16	-15,14	0,0023	0,9993
293,15	160,73	-17,56	0,0023	0,9992
298,15	162,31	-20,06	0,0024	0,9993
303,15	163,92	-23,12	0,0029	0,9992
308,15	165,50	-24,75	0,0034	0,9991
313,15	167,51	-31,60	0,0039	0,9990
[Ch][Biot]				
293,15	295,03	-70,53	0,0030	0,9990
298,15	295,86	-80,13	0,0023	0,9991
303,15	297,76	-110,47	0,0029	0,9992
308,15	300,71	-120,73	0,0036	0,9990
313,15	305,03	-140,76	0,0033	0,9991

**Tabela 4.9.** (nastavak)

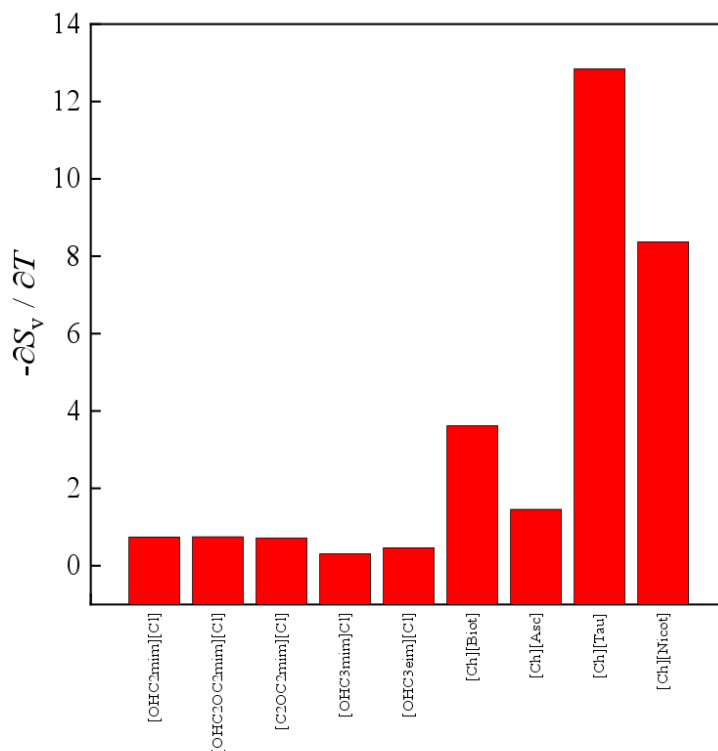
$T / (\text{K})$	$V_{\phi}^{\circ} / (\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$	$S_v / (\text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-3/2})$	$\sigma$	$R^2$
[Ch][Asc]				
293,15	222,47	-98,32	0,0018	0,9947
298,15	224,85	-108,96	0,0029	0,9948
303,15	227,90	-121,28	0,0031	0,9868
308,15	230,28	-122,98	0,0035	0,9959
313,15	233,76	-127,81	0,0038	0,9930
[Ch][Tau]				
293,15	193,51	-86,67	0,0029	0,9992
298,15	196,06	-89,26	0,0024	0,9993
303,15	208,30	-132,55	0,0031	0,9993
308,15	230,53	-256,86	0,0030	0,9990
313,15	245,93	-324,03	0,0023	0,9991
[Ch][Nicot]				
293,15	194,76	-30,57	0,0023	0,9992
298,15	197,07	-38,22	0,0024	0,9993
303,15	202,70	-62,10	0,0025	0,9994
308,15	221,01	-150,52	0,0031	0,9993
313,15	235,30	-188,64	0,0033	0,9992

Iz odsečka dobijena je vrednost  $V_{\phi}^{\circ}$ , koja predstavlja aditivnu veličinu i obuhvata parcijalni doprinos katjona i anjona jonske tečnosti. Iz literaturnih vrednosti  $V_{\phi}^{\circ}$  za hlorid na 298,15 K ( $23,3 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [189], po prvi put su izračunate  $V_{\phi}^{\circ}$  vrednosti za hidroksil i etarski funkcionalizovane imidazolijumove katjone ispitivanih jonskih tečnosti i dobijeni rezultati su predstavljeni u Tabeli 4.10.

**Tabela 4.10.** Vrednosti prividnih molarnih zapremina pri beskonačnom razblaženju za ispitivane katjone na temperaturi od 298,15 K.

	$V_{\phi}^{\circ} (\text{katjon}) / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
[OHC <sub>2</sub> mIm] <sup>+</sup>	121,26
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm] <sup>+</sup>	144,10
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm] <sup>+</sup>	152,83
[OHC <sub>3</sub> mIm] <sup>+</sup>	139,39
[OHC <sub>3</sub> eIm] <sup>+</sup>	139,01

Dobijene negativne vrednosti  $S_v$  koeficijenta za sve imidazolijumove i holinijumske jonske tečnosti ukazuju na slabe jon-jon interakcije u ispitivanim vodenim rastvorima, koje dodatno slabe sa porastom temperature. Iz Tabele 4.10 i sa Slike 4.13 uočava se da je promena  $S_v$  koeficijenta sa temperaturom izraženija kod holinijumskih jonskih tečnosti, ukazujući da se interakcije između katjona i anjona kod ovih jonskih tečnosti lakše narušavaju sa temperaturom nego što je u slučaju funkcionalizovanog imidazolovog katjona i hlorida.



**Slika 4.13.** Promena  $S_v$  koeficijenta sa temperaturom za ispitivane jonske tečnosti

Najizraženija promena  $S_v$  koeficijenta sa temperaturom je u slučaju [Ch][Tau], dok je promena najmanja kod vodenih rastvora imidazolijumovih jonskih tečnosti kao i [Ch][Asc]. Ovakav rezultat ukazuje da se interakcije između katjona i anjona kod [Ch][Tau] najlakše narušavaju po dodatku vode i sa porastom temperature, dok su jon-jon interakcije kod [Ch][Asc] i JT na bazi imidazola stabilnije i jačeg intenziteta. Ovi rezultati su u dobroj korelaciji sa rezultatima molekularnih simulacija, tačnije izračunatom energijom vezivanja između katjona i anjona jonskih tečnosti (Tabela 4.7). Najmanje negativne vrednosti energije vezivanja za holinijum taurat i biotinat ukazuju da su interakcije između katjona i anjona slabije, samim tim ove jonske tečnosti lakše bivaju hidratisane od strane molekula vode i značajnije utiču na strukturnu organizaciju vode u svojoj okolini.

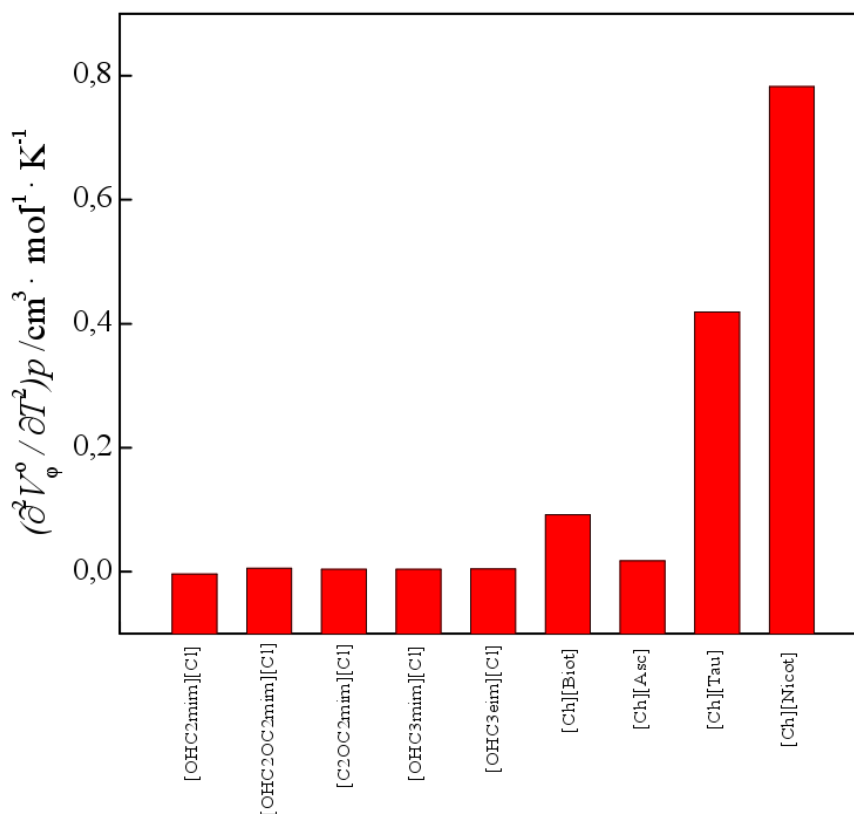
Iz temperaturne promene prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju izračunate su vrednosti molarnih ekspanzibilnosti pri beskonačnom razblaženju,  $E_\phi^o$ , korišćenjem jednačine:

$$E_\phi^o = \left( \frac{\partial V_\phi^o}{\partial T} \right)_p = a_1 + 2a_2T \quad (4.9)$$

Diferenciranjem  $E_{\phi}^{\circ}$  po temperaturi dobija se *Hepler*-ova relacija [190], koja uspešno opisuje *structure making / breaking* osobine rastvorka.

$$\left(\frac{\partial E_{\phi}^{\circ}}{\partial T}\right)_p = \left(\frac{\partial^2 V_{\phi}^{\circ}}{\partial T^2}\right)_p = 2a_2 \quad (4.10)$$

Dobijene vrednosti  $E_{\phi}^{\circ}$  prikazane su u Tabeli 4.11, dok su vrednosti *Hepler*-ovog koeficijenta grafički predstavljene na Slici 4.14.



Slika 4.14. Vrednosti *Hepler*-ovog koeficijenta za ispitivane jonske tečnosti

Tabela 4.11. Vrednosti graničnih molarnih ekspanzibilnosti na različitim temperaturama za ispitivane jonske tečnosti.

$T / (\text{K})$	$E_{\phi}^{\circ} / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$							
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	0,305	0,309	0,312	0,316	0,319	0,323	0,330	0,334
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	0,326	0,327	0,328	0,329	0,330	0,331	0,333	0,334
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	0,317	0,318	0,318	0,318	0,318	0,318	0,319	0,319
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	0,320	0,323	0,326	0,328	0,331	0,334	0,337	0,340
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	/	/	/	0,238	0,228	0,218	0,207	0,198
[Ch][Biot]	/	/	/	0,036	0,266	0,495	0,725	0,954
[Ch][Asc]	/	/	/	0,472	0,516	0,559	0,603	0,647
[Ch][Nicot]	/	/	/	0,009	1,056	2,103	3,150	4,197
[Ch][Tau]	/	/	/	-0,294	0,708	1,710	2,712	3,714

Molarna ekspanzibilnost pri beskonačnom razblaženju predstavlja parametar širenja rastvora u odnosu na čist rastvarač. Kao što je već pomenuto, sa povećanjem temperature dolazi do raskidanja vodoničnih veza između molekula vode, zbog njihove manje stabilnosti na višim temperaturama, samim time i do ekspanzije njene zapremine. U zavisnosti od toga da li se lakše raskidaju vodonične veze između samih molekula vode ili između dodatih jona i molekula vode, zavisi promena ekspanzibilnosti sa temperaturom. Pozitivne vrednosti,  $E_{\phi}^{\circ}$ , uz pozitivnu vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta uočene su za sve jonske tečnosti osim za jonsku tečnost [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl], dok jonska tečnost [Ch][Tau] ima samo negativnu vrednost ekspanzibilnosti na 293,15 K, uz pozitivan *Hepler*-ov koeficijent. Pozitivne vrednosti ukazuju da se vodeni rastvori jonskih tečnosti šire brže nego što bi bio slučaj sa čistom vodom. Ovakvo ponašanje je karakteristično za tipične *structure making* jone.

Opadanje vrednosti ekspanzibilnosti sa temperaturom jonske tečnosti [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] ukazuje na *structure breaking* ponašanje. Međutim, u radovima *Y. Marcus*-a [191] može se naći da vodeni rastvori poput LiCl, MgCl<sub>2</sub> i CaCl<sub>2</sub>, iako imaju negativne vrednosti *Hepler*-ovog koeficijenta ispoljavaju *structure making* osobine, jer svi drugi proračuni i kriterijumi ukazuju na to. U tom slučaju, dobijena negativna vrednost za *Hepler*-ov koeficijent nije dovoljno pouzdana veličina i neophodno je uraditi merenja ostalih parametara kako bi se utvrdila *structure making / breaking* tendencija.

Sa Slike 4.14 se uočava da holinijumske jonske tečnosti imaju veće vrednosti *Hepler*-ovog koeficijenta u odnosu na imidazolijumove JT. Najznačajnija promena ekspanzibilnosti se zapaža kod holinijum taurata, dok je kod holinijum askorbata najmanja (u rangu sa promenama kod imidazolijumovih JT), što je u skladu sa svim dosadašnjim zapažanjima. Na osnovu geometrijski optimizovanih struktura (Slika 4.6) uočava se da polarne grupe holinijuma i različitih anjona interaguju, formirajući stabilne strukture, ostavljajući nepolarne grupe slobodne za interakciju sa vodom. Usled toga, interakcije su slabo izražene i na najnižim temperaturama vrednosti ekspanzibilnosti su bliske nuli ili čak negativne kao u slučaju holinijum taurata. Sa porastom temperature dolazi do slabljenja interakcije između katjona i anjona, pri čemu se oni udaljavaju i polarne grupe postaju dostupne za interakciju sa vodom. Shodno tome, holinijum askorbat, koji poseduje najveći broj polarnih hidroksilnih grupa u odnosu na ostale jonske tečnosti, ima potencijal za formiranja najviše vodoničnih veza sa okolnim molekulima vode. Na ovaj način voda biva “zarobljena” od strane [Ch][Asc] i proces desolvatacije je otežan, što dovodi do slabije izražene promene ekspanzibilnosti sa temperaturom.



Kako sve ispitivane holinijumske jonske tečnosti kao anjone sadrže biološki aktivne komponente, koje se koriste u svakodnevnom životu kao dodaci ishrani, urađeno je predviđanje ukusa ovih jonskih tečnosti na osnovu volumetrijski podataka. Poznato je da granične prividne molarne zapremine mogu da se koriste kao uspešni deskriptori ukusa različitih supstanci [170-173]. Sa tim ciljem, iz parcijalne molarne zapremine holinijumskih jonskih tečnosti ( $V_2$ ) i vode ( $V_1$ ), (Tabeli P1) ekstrapolacijom su dobijene vrednosti parcijalnih molarnih zapremina pri beskonačnom razblaženju,  $\bar{V}_2^o$ , iz kojih je potom izračunata vrednost granične prividne specifične zapremine  $\bar{v}_2^o$  ( $\bar{v}_2^o = \frac{\bar{V}_2^o}{M_1}$ ). Vrednosti  $\bar{v}_2^o$  se koriste kao parametri za kvantifikaciju i određivanje ukusa različitih saprofora i mogu se koristiti za poređenje solvacionih osobina različitih rastvorenih susptanci. U literaturi je utvrđeno da svaki od osnovnih ukusa poseduje vrednosti  $\bar{v}_2^o$  koje se nalaze u različitim opsezima (slane  $\sim 0,33 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , kisele  $\sim 0,33$  to  $0,52 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , slatke  $\sim 0,52$  to  $0,71 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  i gorke  $\sim 0,71$  to  $0,93 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Iznad pomenute vrednosti od  $0,93 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , molekuli su većinom volatilni i nemaju izražen ukus. Dobijene vrednosti graničnih prividnih specifičnih zapremina su prikazane u Tabeli 4.12 i ukazuju na gorak ukus svih ispitivanih holinijumskih jonskih tečnosti.

**Tabela 4.12.** Vrednosti graničnih dodatnih specifičnih zapremina za holinijumske jonske tečnosti pri različitim temperaturama.

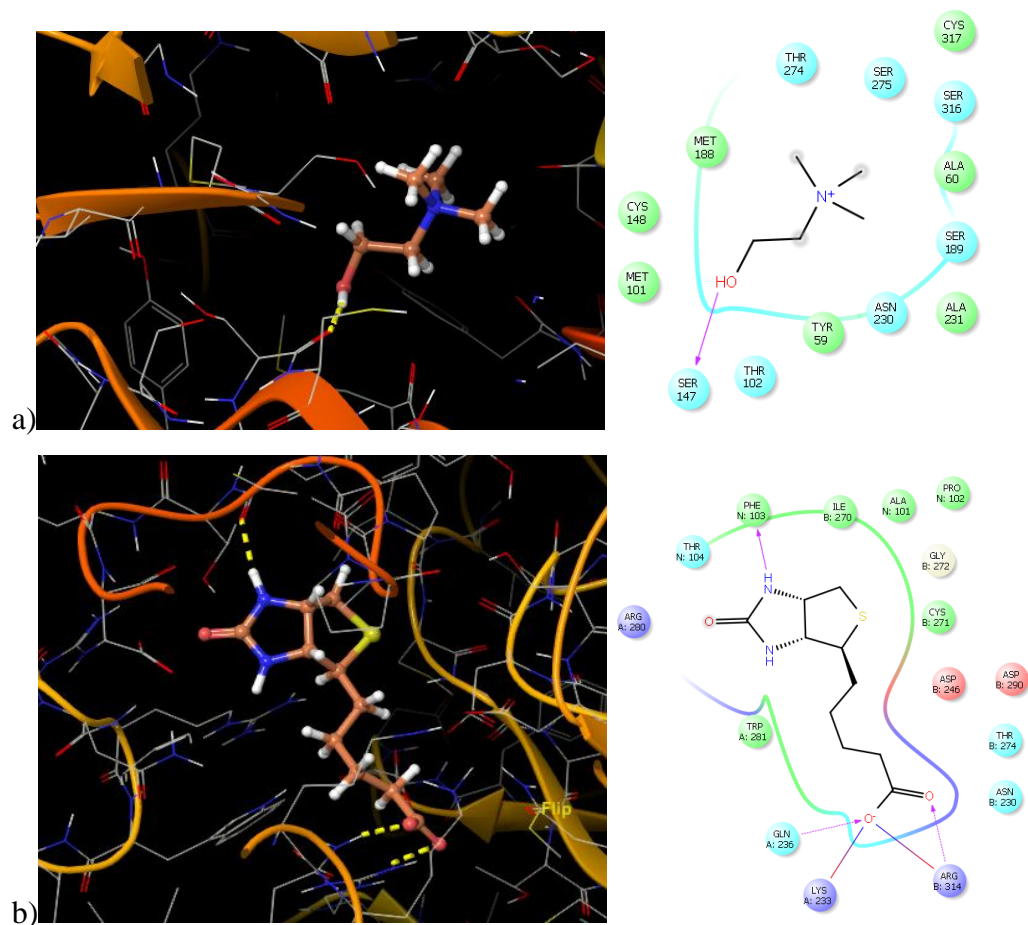
$T / \text{K}$	$\bar{v}_2^o / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$				
	[Ch] [Biot]	[Ch] [Asc]	[Ch] [Nic]	[Ch] [Tau]	
293,15	0,893	0,796	0,861	0,843	
298,15	0,895	0,805	0,871	0,854	
303,15	0,901	0,816	0,896	0,866	
308,15	0,910	0,824	0,977	0,891	
313,15	0,923	0,837	1,040	0,907	

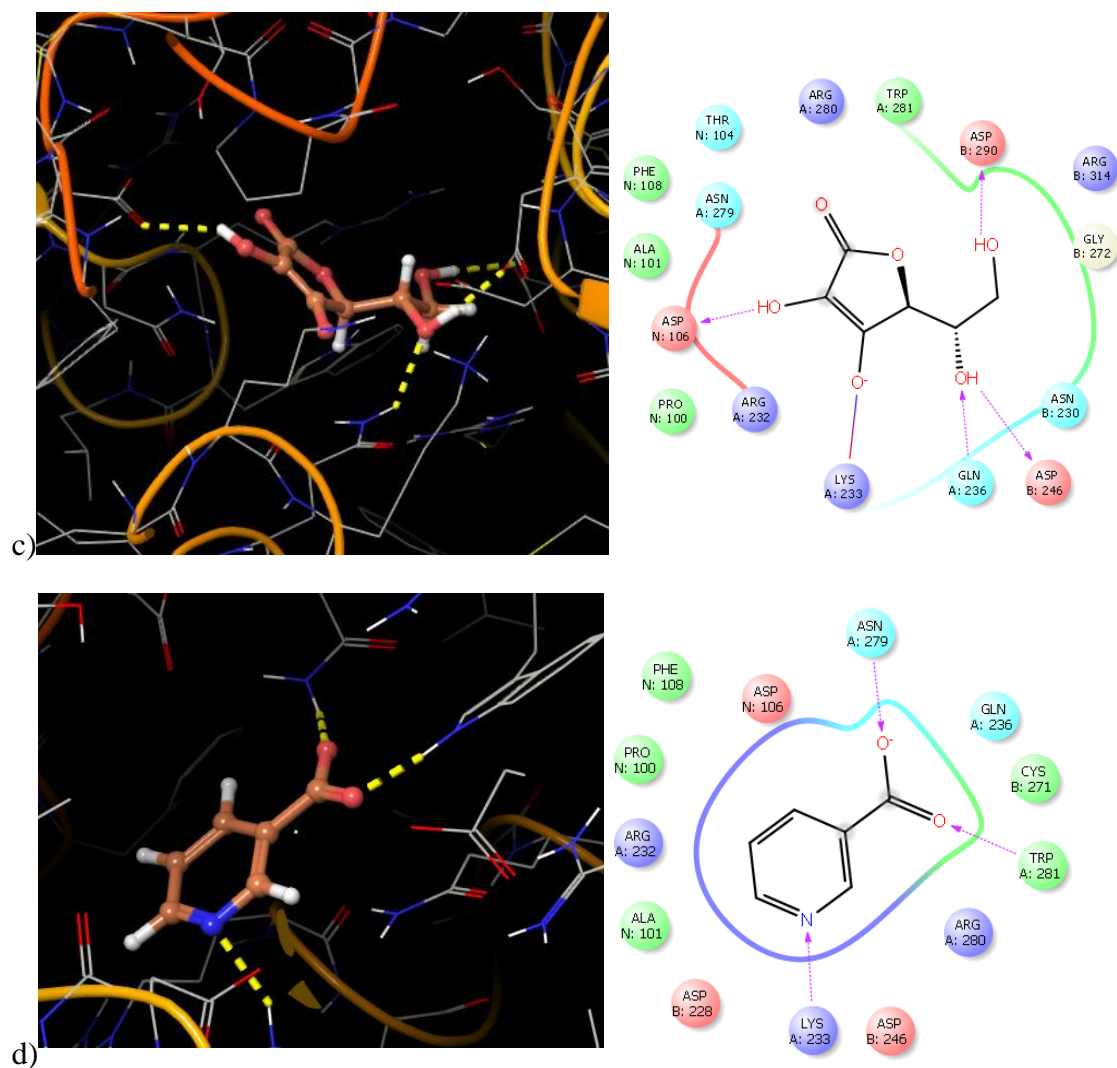
Objašnjenje ovih rezultata se može povezati sa narušavanjem strukture vode po dodatku JT. Naime, utvrđeno je da su različite vrednosti  $\bar{v}_2^o$  posledica različitog signala koji dobija receptor za ukus u zavisnosti od stepena hidratacije molekula. Da bi neki molekul bio detektovao od strane receptora, neophodno je da bude hidratisan, pri čemu se omogućava njegov transport do receptora i u zavisnosti od stepena hidratacije zavisi koliko će “duboko” molekul prodrati u receptor. Stoga  $\bar{v}_2^o$  predstavlja numeričku vrednost koja opisuje sposobnost i dostupnost različitih saprofora da stimulišu receptor. Kakav ukus će molekul

ispoljiti zavisi prvenstveno od balansa hidrofobnog i hidrofilnog dela molekula. Hidrofobni delovi odbijaju vodu od sebe čime slabije prodiru u receptor i samim tim ih karakteriše gorak ukus. Nasuprot tome, hidrofilni molekuli privlače molekule vode i omogućavaju prodriranje u dublje slojeve receptora koji se manifestuju slatkim ukusom. Sa ovim ciljem, izračunati su dipolni moment na osnovu vrednosti elektronskih gustina dobijenih iz molekulskih simulacija. Dobijene vrednosti dipolnih momenata prate sledeći trend:  $[\text{Ch}]^+$  (4,81 D) <  $[\text{Asc}]^-$  (12,22 D) <  $[\text{Biot}]^-$  (14,24 D) <  $[\text{Nicot}]^-$  (16,07 D) <  $[\text{Tau}]^-$  (18,22 D). Poznato je da dipolni moment opisuje razdvojenost pozitivnog i negativnog centra naelektrisanja u molekulu. Što su hidrofobni i hidrofilni delovi izraženiji i udaljeniji uticaj na vodonične veze u čistoj vodi je značajniji, odnosno njihov položaj i struktura se menja, što dovodi do porasta pokretljivosti molekula vode. Sam porast mobilnosti vode dovodi do narušavanja izoosmotske ravnoteže između salive i unutarćelijskog seruma sa obe strane receptora, što rezultuje aktivnijim  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  transportom i samim tim izraženijim slatkim ukusom. Na osnovu volumetrijskih podataka, ukazano je da sve ispitivane jonske tečnosti poseduju *structure making* svojstva, kao i lokalizovane centre naelektrisanja što dovodi do značajne redukcije pokretljivosti vode i samim tim gorkog ukusa.

Da bi se dodatno ispitala organoleptička svojstva ispitivanih jonskih tečnosti, urađena je simulacija molekulskog dokinga na receptoru za gorak ukus, TAS2R38. Na Slici 4.15 su prikazane konformacije ligand-receptor sa najnižim vezivnim energijama. Vrednosti dobijenih energija vezivanja su prikazane u Tabeli 4.13, dok su interakcije između jona jonskih tečnosti i receptora sumirane u Tabeli P2. Analiza rezultata ukazuje da se katjon  $[\text{Ch}]^+$  vezuje za različito vezivno mesto na receptoru u odnosu na vitaminske anjone. Nasuprot tome, svi anjoni su pozicionirani na sličnim mestima unutar receptora. Iz rezultata energija vezivanja uočava se najniža vrednost za askorbat, što bi ukazivalo na najjači afinitet prema receptoru za gorak ukus. Ako bi se zaključak bazirao samo na numeričkim vrednostima energije vezivanja za receptor, holinijum askorbat bi se mogao smatrati najgorčom jonskom tečnošću u poređenju sa  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Nicot}]$ . Ipak, detaljnija analiza okruženja vezivnog mesta ukazuje na zanimljive rezultate. Sa Slike 4.15 se uočava da askorbat većinom inteeaguje sa polarnim i hidrofilnim aminokiselinama sa receptora uz formiranje vodoničnih veza, pri čemu ostvaruje samo 4 hidrofobne interakcije koje su odgovorne za ekspresiju gorkog ukusa. Ovakav vid vezivanja za TAS2R38 receptor je dominantan i ostvaruje se pomoću vodoničnih veza i osnovna je posledica izrazito niske vrednosti energije vezivanja. Naime, poznato je da vodonična veza najviše doprinosi jačini energije vezivanja nekog liganda za receptor.

Nasuprot askorbatu, biotinat se vezuje za receptor uspostavljanjem hidrofobnih interakcije, koje značajno manje doprinose apsolutnoj vrednosti energije vezivanja u odnosu na vodoničnu vezu. Ipak, analiza vrste interakcija između biotinata (odnosno nikotinata) sa TAS2R38 receptorom ukazuju na veći broj hidrofobnih interakcija u odnosu na askorbat, što uslovljava gorči ukus biotinata, odnosno nikotinata. Na osnovu ovih rezultata zaključuje se da je tip interakcija i mesto vezivanja značajniji parametar za određivanje ukusa komponente u odnosu na apsolutnu vrednost energije vezivanja komponente za receptor.





Slika 4.15. Vizuelni prikaz doking okruženja receptora za gorki ukus sa različitim ligandima: a)  $[Ch]^+$ , b)  $[Biot]^-$ , c)  $[Asc]^-$  and d)  $[Nicot]^-$

Tabela 4.13. Parametri dokinga za ispitivane anjone holinijumskih jonskih tečnosti.

Anjoni	Slobodna energija vezivanja / $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Rezultat dokinga
Biotinat	-44,76	-5,418
Askorbat	-46,21	-5,375
Nikotinat	-29,13	-4,625

### 4.3.2 Viskoznosti vodenih rastvora jonskih tečnosti

Viskoznosti razblaženih vodenih rastvora jonskih tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , i  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$  su merene u temperaturnom intervalu od 278,15 K do 313,15 K pri atmosferskom pritisku, dok je opseg ispitivane temperature za jonske tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Biot}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Asc}]$ ,  $[\text{Ch}][\text{Tau}]$  i  $[\text{Ch}][\text{Nicot}]$  bio  $T = (293,15 - 313,15)$  K, takođe pri atmosferskom pritisku.

Eksperimentalni rezultati (Tabela P3 u Prilogu rada) viskoznosti vodenih rastvora jonskih tečnosti fitovane su u funkciji koncentracije upotrebom *Jones-Dole*-ove jednačine koja važi za razblažene rastvove do koncentracije rastvorka od  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^3$  [193]:

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + A\sqrt{c} + Bc \quad (4.11)$$

gde je  $\eta_0$  viskoznost čiste vode, koeficijent  $A$  predstavlja doprinos dugodometnih elektrostatičkih interakcija, dok koeficijent  $B$  predstavlja aditivnu veličinu jona i opisuje jačinu jon-rastvarač interakcija. Dobijene vrednosti  $A$  i  $B$  koeficijenta su predstavljeni u Tabeli 4.14.

**Tabela 4.14.** Vrednosti koeficijenata  $A$  i  $B$  dobijenih upotrebom *Jones-Dole*-ove jednačine.

$T / (\text{K})$	$A / (\text{dm}^{3/2}\cdot\text{mol}^{-1/2})$	$B / (\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1})$	$\sigma$	$R^2$
<b>[OHC<sub>2</sub>mIm][Cl]</b>				
293,15	0,150	0,193	0,0027	0,9970
298,15	0,190	0,223	0,0035	0,9940
303,15	0,283	0,272	0,0023	0,9989
308,15	0,349	0,282	0,0024	0,9985
313,15	0,462	0,306	0,0034	0,9946
<b>[OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]</b>				
278,15	0,081	0,555	0,0029	0,9982
283,15	0,080	0,548	0,0024	0,9983
288,15	0,078	0,541	0,0031	0,9983
293,15	0,076	0,533	0,0030	0,9990
298,15	0,075	0,525	0,0023	0,9991
303,15	0,073	0,513	0,0029	0,9989
308,15	0,071	0,500	0,0036	0,9982
313,15	0,069	0,482	0,0033	0,9981
<b>[C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]</b>				
278,15	0,051	0,572	0,0024	0,9991
283,15	0,049	0,568	0,0021	0,9993
288,15	0,046	0,559	0,0028	0,9992
293,15	0,043	0,550	0,0018	0,9994
298,15	0,041	0,543	0,0029	0,9991
303,15	0,038	0,537	0,0031	0,9992
308,15	0,036	0,531	0,0035	0,9991
313,15	0,033	0,502	0,0038	0,9991
<b>[OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]</b>				
278,15	0,038	0,511	0,0022	0,9991
283,15	0,036	0,509	0,0026	0,9990
288,15	0,034	0,505	0,0021	0,9995
293,15	0,031	0,499	0,0023	0,9992
298,15	0,029	0,493	0,0024	0,9993
303,15	0,026	0,486	0,0025	0,9994
308,15	0,023	0,479	0,0031	0,9993
313,15	0,020	0,470	0,0033	0,9992

**Tabela 4.14.** (nastavak)

$T / (\text{K})$	$A / (\text{dm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1/2})$	$B / (\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$	$\sigma$	$R^2$
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]				
278,15	0,008	0,476	0,0024	0,9992
283,15	0,006	0,474	0,0019	0,9995
288,15	0,005	0,469	0,0023	0,9993
293,15	0,003	0,463	0,0023	0,9992
298,15	0,002	0,456	0,0024	0,9993
303,15	0,001	0,449	0,0029	0,9992
308,15	0,001	0,440	0,0034	0,9991
313,15	0,000	0,429	0,0039	0,9990
[Ch][Biot]				
293,15	0,032	0,591	0,0027	0,9970
298,15	0,055	0,564	0,0035	0,9961
303,15	0,078	0,543	0,0023	0,9989
308,15	0,095	0,516	0,0024	0,9985
313,15	0,120	0,498	0,0034	0,9966
[Ch][Asc]				
293,15	0,063	0,507	0,0039	0,9971
298,15	0,071	0,515	0,0035	0,9974
303,15	0,080	0,525	0,0033	0,9968
308,15	0,090	0,531	0,0034	0,9979
313,15	0,100	0,548	0,0036	0,9981
[Ch][Nicot]				
293,15	0,051	0,671	0,0021	0,9992
298,15	0,053	0,622	0,0025	0,9980
303,15	0,053	0,570	0,0028	0,9981
308,15	0,054	0,527	0,0024	0,9985
313,15	0,056	0,470	0,0022	0,9986
[Ch][Tau]				
293,15	0,2791	-0,3799	0,0021	0,9986
298,15	0,3821	-0,4501	0,0032	0,9975
303,15	0,4379	-0,5507	0,0033	0,9961
308,15	0,6629	-1,1887	0,0039	0,9955
313,15	0,8674	-1,7803	0,0044	0,9936

Iz Tabele 4.14 uočava se da sve jonske tečnosti, osim [Ch][Tau] imaju pozitivne vrednosti  $B$  koeficijenta. Pozitivne vrednosti  $B$  koeficijenta ukazuju na jake interakcije između jona jonskih tečnosti i molekula vode, odnosno na izražen *structure making* efekat. Ako se izuzmu jonske tečnosti, [Ch][Tau] i [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl], dobijene vrednosti  $B$  koeficijenta se značajno ne razlikuju za holinijumske i imidazolijumove JT ukazujući na sličnu *structure making* tendenciju u obe klase. Kao bolji način opisivanja *structure making/breaking* svojstva ispitivanih JT korišćena je promena  $B$  koeficijenta sa temperaturom, odnosno  $dB/dT$  (Tabela 4.15). Dobijene negativne vrednosti  $dB/dT$  za sve jonske tečnosti, osim za [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] i [Ch][Asc] su karakteristika *structure making* jona. U nastavku diskusije posmatraće se razlike unutar istih klasa jonskih tečnosti, sa ciljem

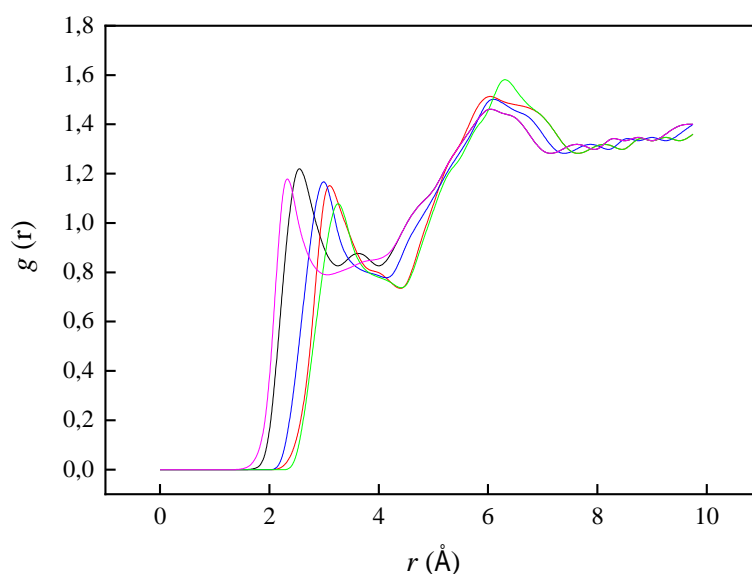
uočavanja uticaja strukturnih modifikacija imidazolijumovih odnosno holinijumskih jonskih tečnosti na organizaciju molekula vode.

**Tabela 4.15.** Promena  $B$  koeficijenta sa temperaturom za ispitivane jonske tečnosti.

Jonska tečnost	$dB/dT$
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	0,0057
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	-0,00201
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	-0,00178
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	-0,00114
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	-0,00135
[Ch][Biot]	-0,00468
[Ch][Asc]	0,00196
[Ch][Nicot]	-0,00994
[Ch][Tau]	-0,07079

Iz izračunatih vrednosti  $B$  koeficijenta i literaturnih vrednosti za hloridni anjon ( $-0,005 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [191] izračunati su, po prvi put, doprinosi funkcionalizovanih imidazolijumovih katjona na temperaturi od 298,15 K ( $B$  vrednosti za katjone [OHC<sub>2</sub>mIm]<sup>+</sup>, [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm]<sup>+</sup>, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm]<sup>+</sup>, [OHC<sub>3</sub>mIm]<sup>+</sup> i [OHC<sub>3</sub>eIm]<sup>+</sup> su 0,228, 0,548, 0,530, 0,498 and 0,461  $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Poređenjem vrednosti dobijenih  $B$  koeficijenta za katjone sa [Bmim]<sup>+</sup> (0,453  $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ), uočavaju se pozitivnije vrednosti za funkcionalizovane katjone ([OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm]<sup>+</sup>, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm]<sup>+</sup>, [OHC<sub>3</sub>mIm]<sup>+</sup> i [OHC<sub>3</sub>eIm]<sup>+</sup>), odnosno izraženiji *structure making* potencijal. Međutim, izračunate vrednosti  $B$  koeficijenta nisu značajno više kod funkcionalizovanih katjona u odnosu na [Bmim]<sup>+</sup>, kako bi se očekivalo, usled prisustva OH grupe. Zanimljiva je konstatacija da jonska tečnost sa najkraćim bočnim lancem, 1-(2-hidroksietil)-3-metilimidazolijum hlorid ima vrednosti  $B$  koeficijenta značajno nižu od [Bmim]<sup>+</sup> (0,228  $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  na 298,15K). Ovaj rezultat ukazuje da mogućnost formiranja vodonične veze između hidroksilne grupe iz bočnog niza i hloridnog anjona značajno redukuje interakcije između jonske tečnosti i vode, smanjujući *structure making* potencijal.

Sa ciljem dodatne analize strukturne organizacije vode oko jonskih tečnosti na bazi imidazola urađene su simulacije molekulske dinamike vodenih rastvora. Broj molekula vode i jonskih tečnosti podešen je da odgovara eksperimentalnim koncentracijama od 0,04  $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Iz rezultata molekulske dinamike, izračunate su radijalne funkcije raspodele i rezultati interakcija vodonika H<sub>2</sub> i centra mase vode su prikazane na Slici 4.16.



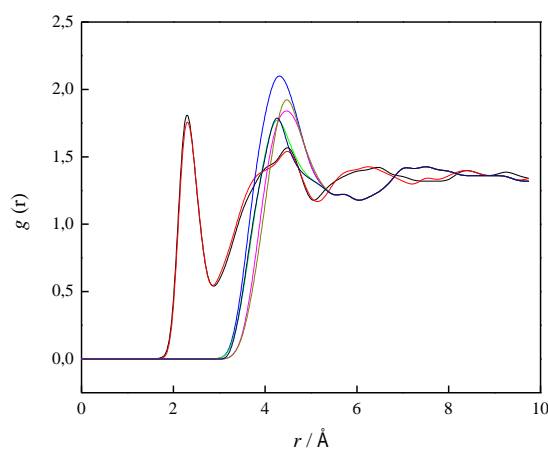
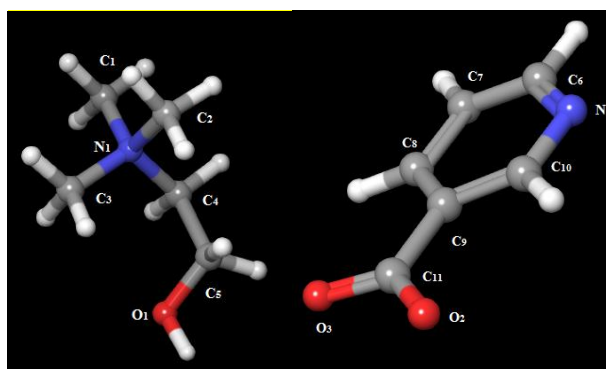
**Slika 4.16.** Verovatnoća nalaženja molekula vode oko H2 atoma sa imidazolovog prstena jonskih tečnosti (zelena linija  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , plava  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , crna  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ , crvena  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , pink  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ )

Kao što se može videti sa Slike 4.16, molekuli vode su na najkraćem rastojanju od jonske tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  ukazujući na najjače interakcije i najveću dostupnost H2 atoma sa imidazolijumovog prstena u slučaju ove jonske tečnosti. Alkil supstituent u bočnom nizu imidazolovog prstena ove jonske tečnosti je najkraći i nedovoljno fleksibilan da bi omogućio interakcije između OH grupe i H2 sa imidazolovog prstena, koja je primećena kod jonskih tečnosti  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ . Na taj način vodonik H2 ostaje potpuno dostupan za interakciju sa vodom, omogućavajući značajno snažnije interakcije nego kod ostalih jonskih tečnosti. Shodno tome, molekuli vode teže napuštaju hidratacionu sferu  $[\text{OHC}_2\text{mIm}]^+$  čime se objašnjava i smanjenje ekspanzibilnosti sa temperaturom zapaženo u prethodnom poglavlju. Poređenjem ostalih tipičnih *structure making* jonskih tečnosti uočava se da je H2 atom najdostupniji za interakciju sa vodom kod jonske tečnosti koja sadrži samo etarsku grupu,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ . Naime, ovaj rezultat dodatno ukazuje da jonska tečnost sa etarskim kiseonikom u bočnom lancu ima slabiju tendenciju za formiranje dodatnih interakcija između bočnog lanca i imidazolovog prstena u odnosu na jonske tečnosti sa hidroksilnom grupom na terminalnom kraju alkil lanca, ostavljajući H2 atom sa imidazolovog prstena slobodan za interakciju sa molekulima vode. Sa druge strane, kod jonskih tečnosti koje sadrže hidroksilnu grupu u alkil lancu uočava se pomeranje maksimuma RDF-a ka značajno većim distancama, ukazujući na slabije interakcije

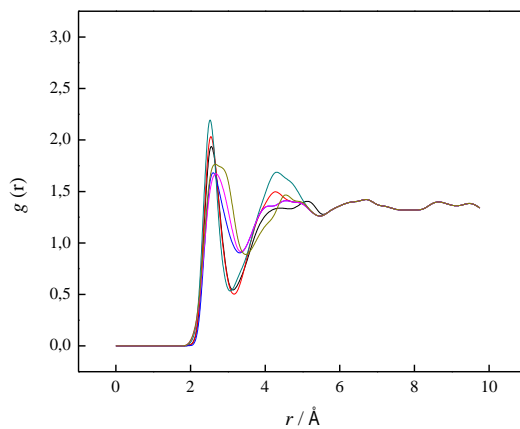
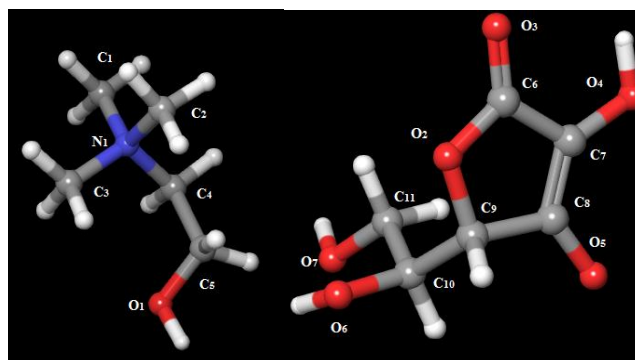


između vode i najkiselijeg vodonika sa imidazolovog prstena. Ova konstatacija dodatno potvrđuje postojanje samohelatirajućeg efekta kod jonskih tečnosti sa OH grupom u bočnom lancu koji smanjuje dostupnost H2 vodonika.

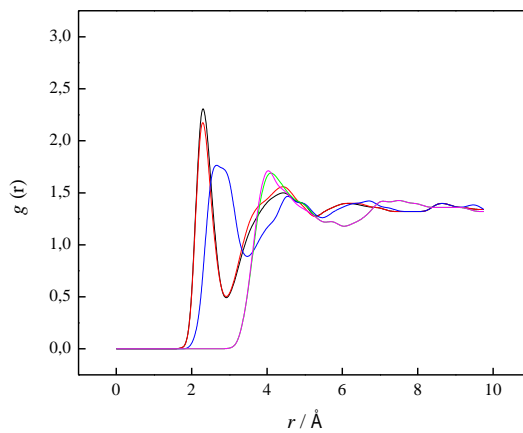
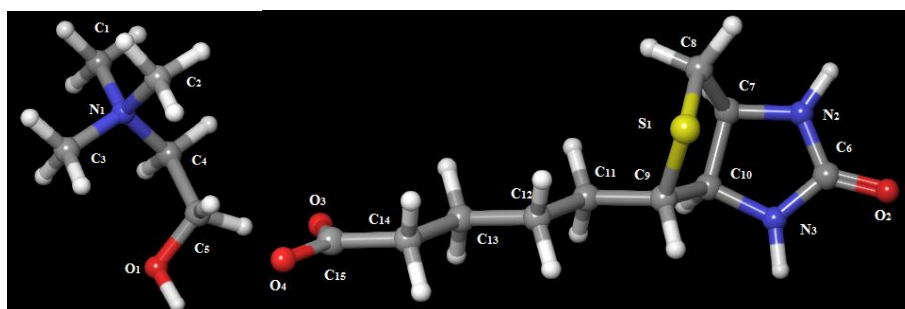
Analiziranjem rezultata za holinijumske jonske tečnosti uočava se da holinijum biotinat i nikotinat ispoljavaju klasične *structure making* osobine, dok holinijum askorbat iskazuje netipičnu *structure making* tendenciju. Jonska tečnost holinijum taurat ima vrednosti  $B$  koeficijenta negativnu pri svim ispitivanim temperaturama, stoga će analizi ovog rezultata biti posvećena posebna pažnja. Posmatrajući jonske tečnosti sa pozitivnim  $B$  koeficijentom, najviše vrednosti i najizraženiju promenu  $dB/dT$  ima [Ch][Nicot] ukazujući na najbolju strukturnu organizaciju vode oko ove jonske tečnosti. Ovaj rezultat potvrđuje da nikotinat ima značajniji uticaj na organizaciju molekula vode u svojoj okolini u odnosu na biotinat i askorbat. Ovakvi rezultati su iznenađujući obzirom da je askorbat najhidrofilniji usled prisustva najvećeg broja hidrofilnih grupa. Sa tim ciljem izračunate su radijalne funkcije raspodele za vodene rastvore sve tri jonske tečnosti i rezultati najizraženijih interakcija su prikazni na Slici 4.17.



a)



b)

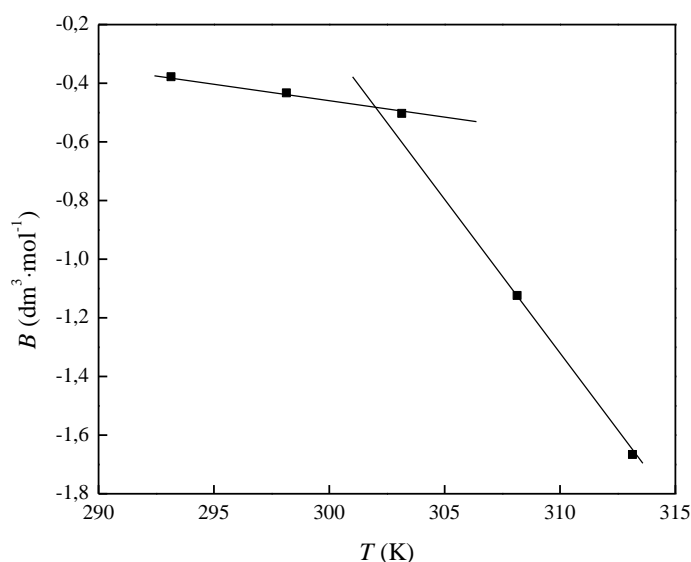


c)

**Slika 4.17.** Verovatnoća nalaženja molekula vode oko holinijumskih jonskih tečnosti: a)holinijum nikotinat (crna - O2; crvena - O3; plava - N2; zelena - C6; roza - C7; oker - C8; ljubičasta - C10); b) holinijum askorbat (crna - O4; crvena - O5; plava - O6; zelena - N7; roza - O2; oker- O3); c) holinijum biotinat (crna - O3; crvena - O4; plava - O2; zelena - N2; roza - N3)

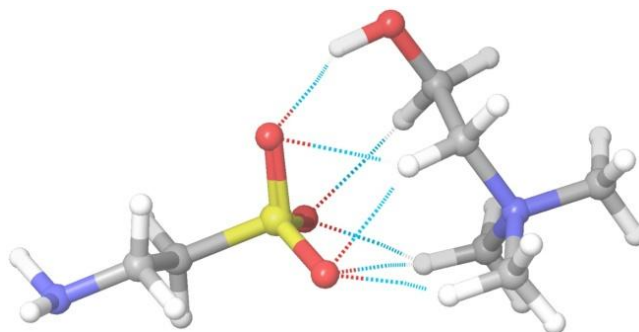
Poređenjem rezultata za [Ch][Asc] i [Ch][Nicot], izraženije pikove i na kraćim udaljenostima između kiseonika i molekula vode uočavamo kod [Ch][Asc]. Ovi rezultati ukazuju na postojanje vodoničnih veza između vode i kiseonika iz hidroksilnih grupa askorbata, što je u saglasnosti sa dobijenim volumetrijskim rezultatima, odnosno najnižim vrednostima ekspanzibilnosti. Sa druge strane, najizraženije interakcije sa molekulima vode imaju kiseonici sa karboksilne grupe nikotinata, koji jasno formiraju prvu hidratacionu sferu. Takođe sa Slike 4.17, se uočava da kod nikotinata dolazi do stvaranja i druge hidratacione sfere oko piridinskog prstena, pri čemu je taj pik značajno izraženiji. Visoke vrednosti i razvučen pik oko piridinskog prstena ukazuje na brojnije prisustvo molekula vode u drugoj hidratacionoj sferi nego u prvoj. Iz dobijenih rezultata uočavamo da su molekuli vode značajno bliži askorbatu, usled potencijalnog formiranja vodonične veze, ali je njihova brojnost manja nego u slučaju nikotinata, čime se može objasniti izraženije *structure making* svojstvo nikotinata.

Negativne vrednosti koeficijenta  $B$  dobijene za holinijum taurat, ukazuju na slabe interakcije jona ove jonske tečnosti i vode, odnosno *structure breaking* osobine, što je u potpunoj kontradiktornosti sa prethodno iznesenim zaključcima i rezultatima. Takođe predstavljanjem promene koeficijenta  $B$  (Slika 4.18) sa temperaturom uočavamo negativnu promenu, pri čemu je opadanje  $B$  koeficijenta naglo iznad temperature od 303,15 K.



**Slika 4.18.** Zavisnost koeficijenta  $B$  Jones-Dole-ove jednačine od temperature za vodeni rastvor jonske tečnosti holinijum taurata

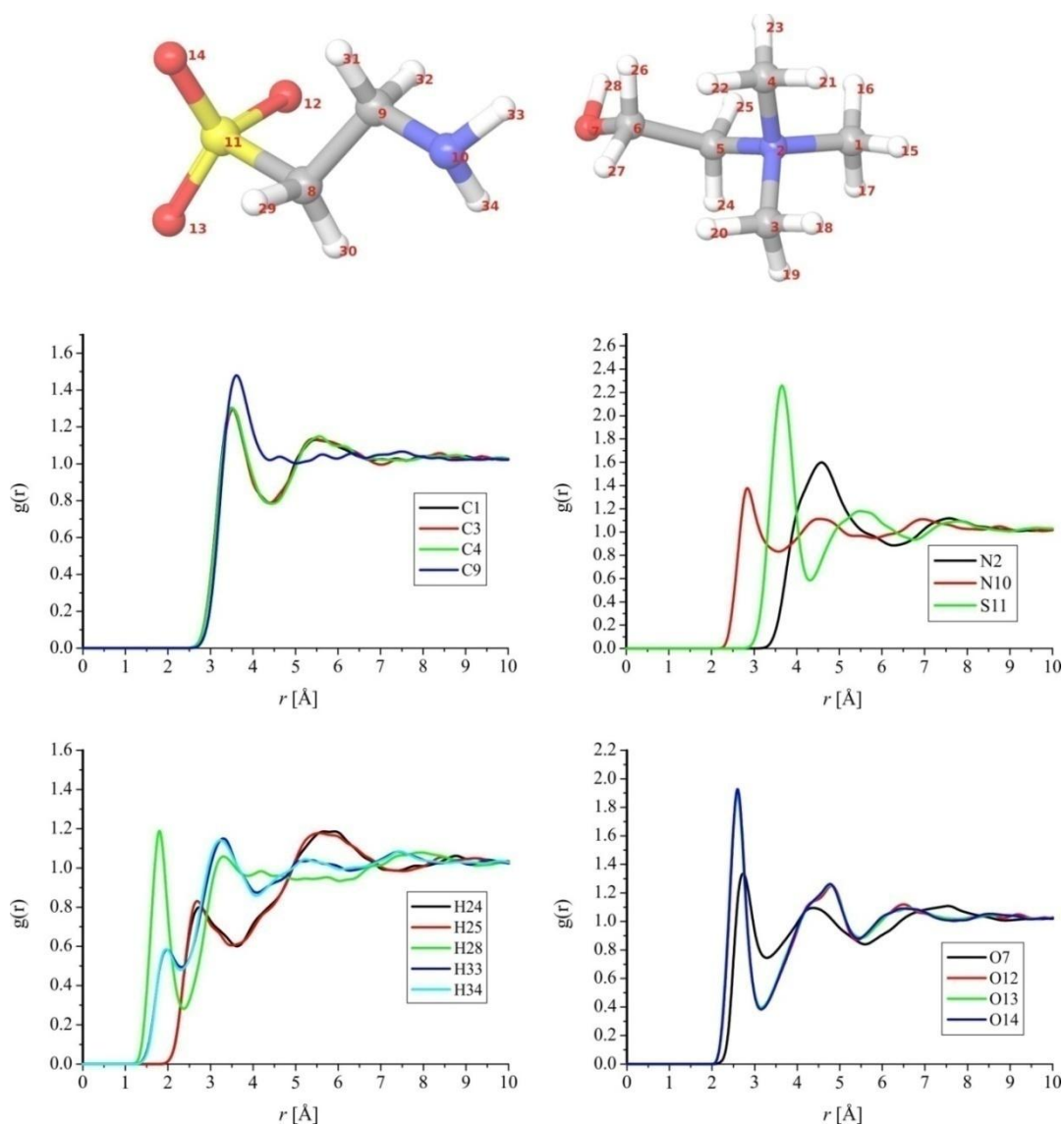
Ovo zapažanje ukazuje na netipično ponašanje za *structure breaking* jone. Pretpostavlja se da na višim temperaturama, usled slabljenja jon-jon i jačanja jon-rastvarač interakcija, dolazi do bolje solvatacije jona, a da bi se to potvrdili urađene su računarske simulacije. Na Slici 4.19 je prikazana najstabilnija geometrijska struktura monomera holinijum taurata.



**Slika 4.19.** Geometrija [Ch][Tau] sa vizualizovanim interakcijama

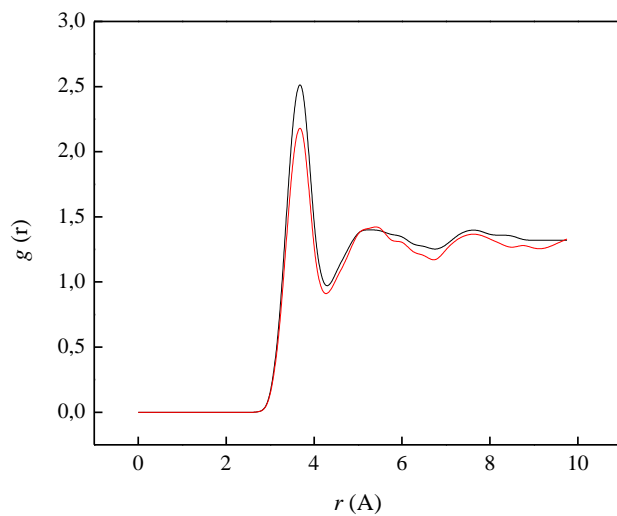
Kao što se uočava sa Slike 4.19 između najhidrofilnijih delova katjona i anjona (sulfonilna grupa u tauratnom anjonu i hidroksilna grupa holina) su uspostavljene nekovalentne interakcije, otežavajući na taj način solvataciju jonske tečnosti od strane vode. Takođe, vidi se da deo holinijum katjona koji je dostupan za interakcije sa vodom strukturno podseća na tetrametil-amonijum jon, koji je tipičan predstavnik *structure breaking* jona.

Koristeći RDF-ove locirali smo atome [Ch][Tau] oko kojih raspodela molekula vode ukazuje na značajne interakcije sa jonskom tečnošću (Slika 4.20).

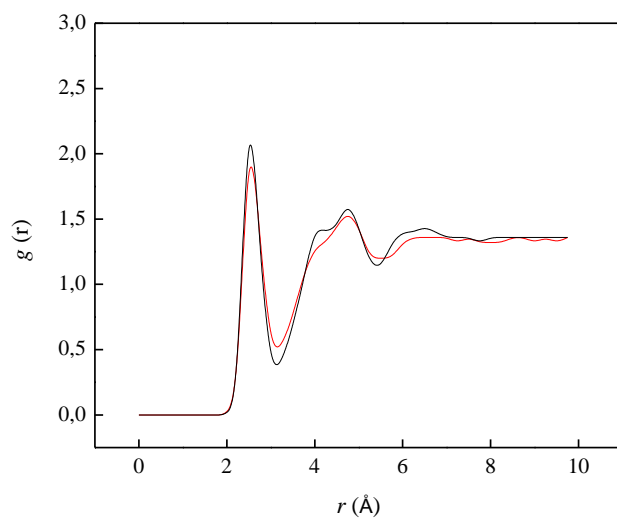


Slika 4.20. RDF-ovi inerakcija atoma [Ch][Tau] sa vodom

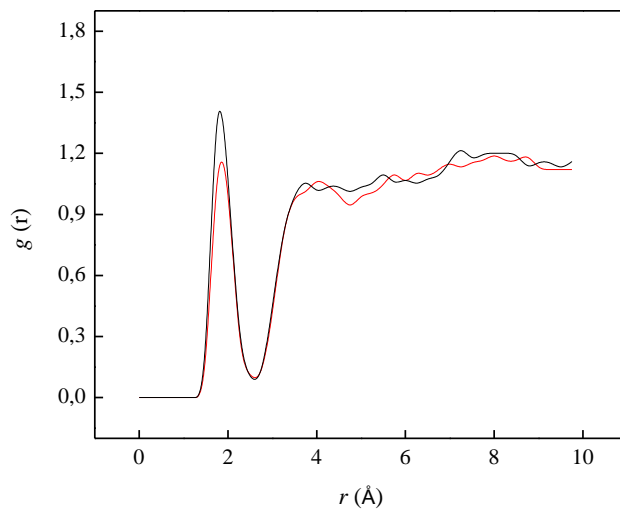
Kao što se sa Slike 4.20 uočava najoštiji su pikovi za sumpor i kiseonike tauratnog anjona, koji ispoljavaju najjače hidrofilne osobine, pri čemu se primećuju dva pika oko svih atoma sulfonilne grupe, što ukazuje na formiranje dve hidratacione sfere u njihovoj okolini. Posmatrajući verovatnoću nalaženja molekula vode oko  $[\text{Ch}]^+$  jasno se uočava najoštiji pik oko vodonika sa hidroksilne grupe holinijum katjona. Analiziranjem optimizovane geometrije jonskog para i dobijene radijalne raspodele, zaključuje se da su interakcije sa vodom otežane usled jakih veza između najhidrofilnijih delova jonske tečnosti, što direktno uslovljava *structure breaking* osobine pri nižim temperaturama. Da bismo objasniti uticaj temperature na jačini interakcija između vode i jonske tečnosti izračunati su RDF-ovi na temperaturama 293,15 K i 313,15 K, za najhidrofilnije atome S11, H28 i O14. Dobijeni rezultati su predstavljeni na Slici 4.21.



a)



b)



c)

**Slika 4.21.** Verovatnoća nalaženja molekula vode oko atoma sumpora (a) i kiseonika (b) sa  $[\text{Tau}]^-$  i vodonika (c) sa  $[\text{Ch}]^+$  (crvena linija 293,15 K; crna linija 313,15 K)

Kao što se sa Slike 4.21 uočava  $g(r)$  vrednosti za sva tri atoma su veće na temperaturi od 313,15 K nego na 293,15 K, što ukazuje na povećan broj molekula vode oko odabranih atoma sa porastom temperature. Ovo krajnje neobično ponašanje se može objasniti postepenim slabljenjem interakcija između hidrofilnih delova jonske tečnosti sa porastom temperature, pri čemu oni postaju dostupni za interakcije sa vodom. Dobijeni rezultati objašnjavaju prvobitnu kontradiktornost između volumetrijskih i viskozimetrijskih podataka, odnosno ukazuju na poboljšanu solvataciju jona jonske tečnosti sa porastom temperature, tačnije izraženijih *structure making* osobina.

Sa ciljem dodatnog opisivanja hidratacionih osobina jonskih tečnosti, izračunati su hidratacioni brojevi,  $h_n$ , koji predstavljaju prosečan broj molekula vode u prvoj solvacionoj zoni oko ispitivanih jona je izračunat korišćenjem sledeće jednačine:

$$h_n = \frac{V_e^o - V_\phi^o}{V_m(\text{H}_2\text{O})} \quad (4.12)$$

gde  $V_e^o$  predstavlja graničnu vrednost efektivne zapremine smeše,  $V_m(\text{H}_2\text{O})$  je molarna zapremina vode. Efektivna zapremina ( $V_e$ ) je izračunata korišćenjem *Breslau-Miller* jednačine

(dobijene iz *Thomas*-ove jednačine  $\frac{\eta}{\eta_o} = 1 + 2.5V_e c + 10.05V_e^2 c^2$ ) [194]:

$$V_e = \frac{\left\{ -2,5c^2 + \left[ (2,5c)^2 - 4(10,05c^2)(1 - \eta/\eta_o) \right]^{1/2} \right\}}{2(10,05c^2)} \quad (4.13)$$

Takođe, hidratacioni broj je izračunat i na osnovu rezultata računarskih simulacija korišćenjem relacije:

$$h_n' = 4\pi\rho \int_0^{r_{\min}} r^2 g(r) dr \quad (4.14)$$

gde  $g(r)$  označava verovatnoću nalaženja vode oko katjona izračunate na osnovu RDF-ova,  $\rho$  predstavlja normativnu vrednost gustine, dok je  $r_{\min}$  vrednost prvog minimuma na RDF graficima.

Dobijeni rezultati za hidratacione brojeve izračunati na osnovu eksperimentalnih i teorijskih rezultata su predstavljeni u Tabeli 4.16, pri čemu se uočava dobro slaganje između teorije i eksperimenta.

**Tabela 4.16.** Hidratacioni brojevi jonskih tečnosti na temperaturi od  $T = 298,15$  K.

Jonska tečnost	$h_n$	$h'_n$
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	5,62	5,78
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	6,61	6,84
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	3,60	3,49
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	3,41	3,42
[OHC <sub>2</sub> mim][Cl]	1,96	2,18
[Ch][Biot]	6,64	6,79
[Ch][Asc]	6,53	6,81
[Ch][Nicot]	9,10	9,35
[Ch][Tau]	7,22	7,04

Iz Tabele 4.16 uočavaju se značajno više vrednosti hidratacionih brojeva za holinijumske jonske tečnosti usled izraženijeg hidrofilnog karaktera konstituentskih anjona u odnosu na hlorid. Poređenjem rezultata za jonske tečnosti sa hloridnim anjonom, primećuje se da jonska tečnost sa etarskom grupom u bočnom nizu, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl], ima najveći hidratacioni broj. Takođe, primetno je da hidratacioni broj značajno opada sa uvođenjem hidroksilne grupe. Na osnovu rezultata molekularnih simulacija, hidratacionih brojeva, volumetrijskih i viskozimetrijskih merenja, očito je da uvođenje hidroksilne grupe u bočni niz imidazolovog prstena ne pospešuje *structure making* osobine jonskih tečnosti u meri u kojoj je bilo očekivano. Naime, usled interakcija između hidroksilne grupe i vodonika sa imidazolovog prstena (H2) interakcije sa vodom postaju slabije. Sa druge strane, ovakve interakcije nisu prisutne kod jonske tečnosti sa kiseonikom u vidu etarske grupe u bočnom nizu. Najkiseliji vodonik sa imidazolovog prstena u ovom slučaju ostaje slobodan za interakciju sa vodom utičući na porast *structure making* tendencije, koju dodatno pospešuje hidrofobna hidratacija alkil niza.

### 4.3.3 Provodljivosti vodenih rastvora jonskih tečnosti

Električna provodljivost razblaženih vodenih rastvora hidroksi i etarski funkcionalizovanih jonskih tečnosti molaliteta  $m \leq 5 \cdot 10^{-3}$  mol·kg<sup>-1</sup> merena je u temperaturnom intervalu  $T = (273,15 - 313,15)$  K, pri čemu je ispitan uticaj uvođenja kiseonika u bočni niz imidazolovog katjona jonske tečnosti na konstantu asocijacije. Vodeni rastvori jonske tečnosti [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] su ispitivani u temperaturnom intervalu  $T = (293,15 - 313,15)$  K. Podaci dobijeni ovim merenjima daju značajne informacije o interakcijama između jonskih tečnosti i rastvarača i omogućavaju po prvi put izračunavanja konstanti



asocijacije za ispitivana jedinjenja. Vrednosti molarnih provodljivosti rastvora date su u Tabeli P4.

Na osnovu eksperimentalno određenih vrednosti molarnih provodljivosti i primenom lcCM modela (jednačina (2.14)), izračunata je molarna provodljivost pri beskonačnom razblaženju, ( $\Lambda_0$ ), i termodinamička konstanta asocijacije, ( $K_A^0$ ) ispitivanih jonskih tečnosti (Tabela 4.17). Iz dobijenih vrednosti za  $\Lambda_0$ , literarnih podataka za graničnu molarnu provodljivost hloridnog anjona i relacije  $\Lambda_0 = \lambda_0^+ + \lambda_0^-$  po prvi put su izračunate vrednosti graničnih molarnih provodljivosti ispitivanih katjona i rezultati su prikazani u Tabeli 4.18.

**Tabela 4.17.** Vrednosti konstante asocijacije na različitim temperaturama.

T / K	[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]
	$K_A^0 / \text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$				
278,15	8,23	7,83	8,06	8,21	/
283,15	8,22	7,82	8,11	8,26	/
288,15	8,19	7,82	8,18	8,30	/
293,15	8,17	7,81	8,19	8,33	7,64
298,15	8,12	7,81	8,20	8,37	7,65
303,15	8,10	7,80	8,23	8,43	7,66
308,15	8,09	7,79	8,26	8,57	7,67
313,15	8,06	7,78	8,35	8,63	7,68

Analiziranjem promene konstanti asocijacije za različite jonske tečnosti, uočavaju se najniže vrednosti za [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl] i [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl], što je u saglasnosti sa ranije izvedenim zaključcima. Takođe, uočavaju se dva različita trenda promene konstante asocijacije sa temperaturom. Naime, kod jonskih tečnosti koje imaju etarsku grupu u alkil vrednosti  $K_A^0$  opadaju sa temperaturom, dok kod jonskih tečnosti samo sa hidroksilnom grupom te vrednosti rastu. Bitno je, takođe napomenuti da su dobijeni rezultati slični vrednostima dobijenim za vodene rastvore [Bmim][Cl] (na 298.15 K, vrednost  $K_A^0=7.92$ ) [195].

**Tabela 4.18.** Vrednosti graničnih molarnih provodljivosti ispitivanih katjona.

$T / \text{K}$	$[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}]^+$	$[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}]^+$	$[\text{OHC}_3\text{mIm}]^+$	$[\text{OHC}_3\text{eIm}]^+$
	$\lambda^\circ / \text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$			
278.15	7.94	12.55	43.01	19.10
283.15	9.26	14.72	49.61	22.02
288.15	10.84	17.12	56.93	25.13
293.15	12.41	19.68	64.30	28.39
298.15	14.03	22.48	72.14	31.74
303.15	15.69	25.32	80.15	35.34
308.15	17.71	29.61	90.23	40.96
313.15	20.18	35.04	104.78	47.21

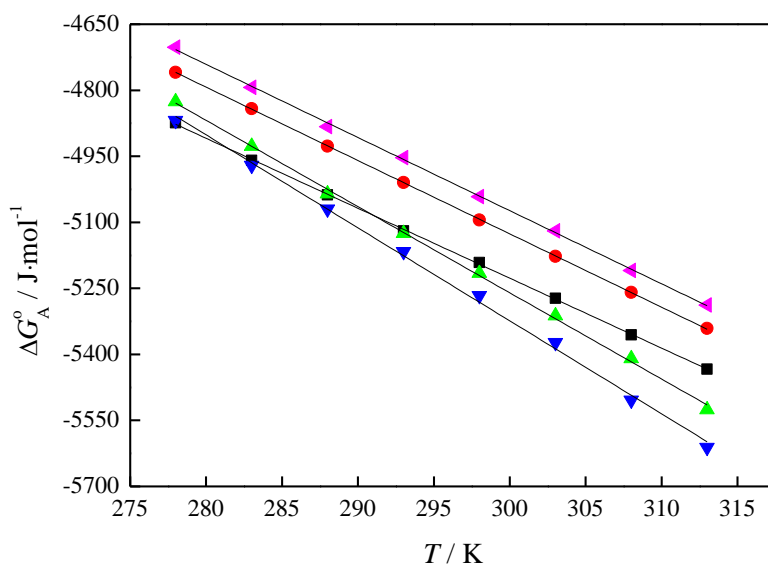
Na osnovu poznatih vrednosti  $K_A^\circ$  i njihovih temperaturnih promena izračunata je standardna *Gibbs*-ova energija asocijacije, ( $\Delta G_A^\circ$ ), korišćenjem jednačine:

$$\Delta G_A^\circ = -RT \ln K_A^\circ \quad (4.15)$$

Kombinovanjem ove jednačine i *Gibbs-Helmholtz*-ove relacije:

$$\Delta G_A^\circ = \Delta H_A^\circ - T\Delta S_A^\circ \quad (4.16)$$

moгу se izračunati standardna entropija, ( $\Delta S_A^\circ$ ) i standardna entalpija, ( $\Delta H_A^\circ$ ) asocijacije jona (Tabela 4.19). Vrednosti  $\Delta G_A^\circ$  u zavisnosti od temperature za ispitivane sisteme prikazane su na Slici 4.22. Može se uočiti da su vrednosti  $\Delta G_A^\circ$  negativne u celom opsegu temperatura ukazujući na spontan proces formiranja jonskih parova.



**Slika 4.22.** Promena Gibsove slobodne energije formiranja jonskih parova sa temperaturom za vodene rastvore jonskih tečnosti (▲  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , ▼  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , ■  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ , ◆  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$ , ◀  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ )

**Tabela 4.19.** Vrednosti entropije ( $\Delta S_A$ ) i entalpije ( $\Delta H_A$ ) za ispitivane jonske tečnosti.

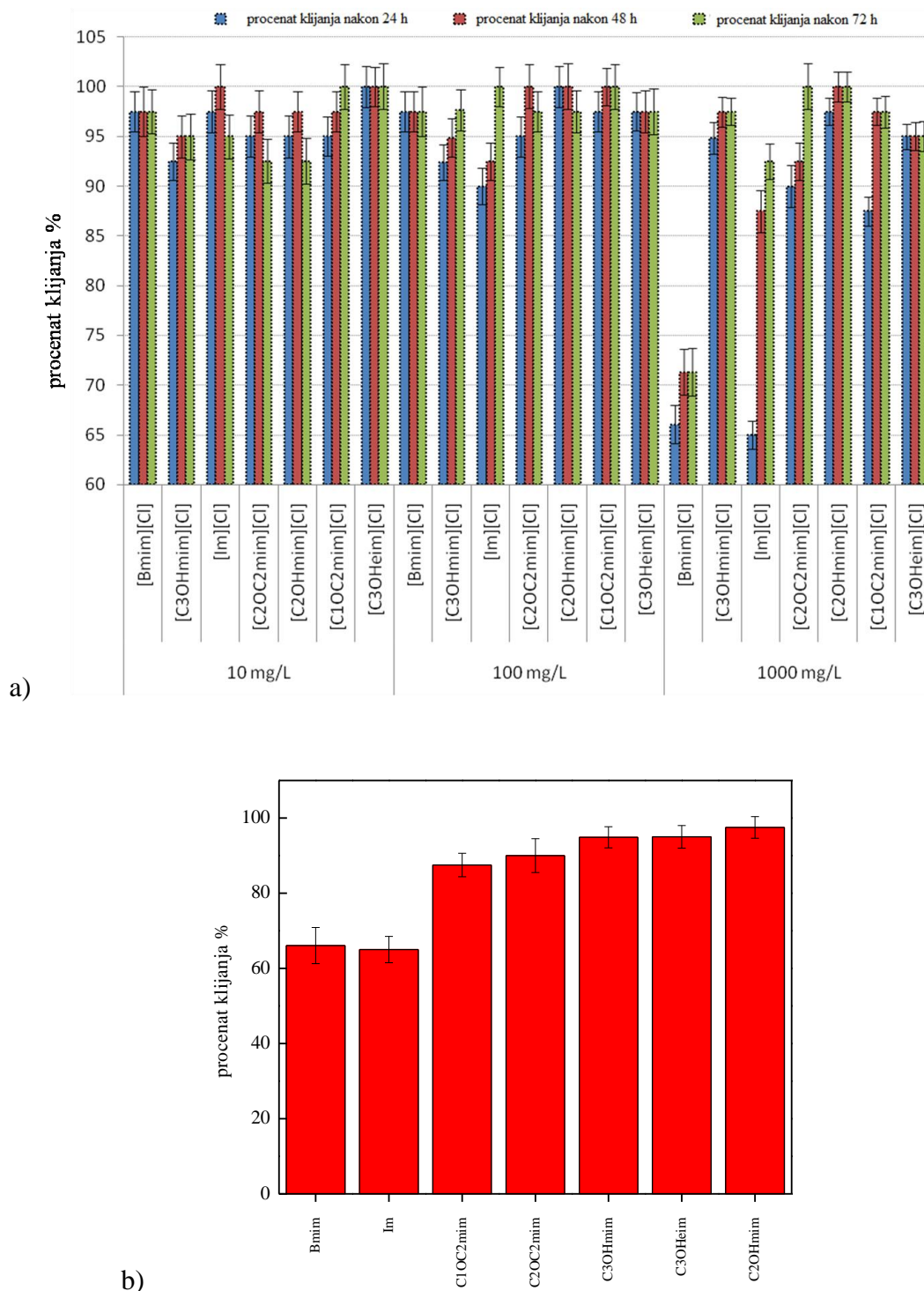
Jonske tečnosti	$\Delta S_A$	$\Delta H_A$
	J·K <sup>-1</sup> ·mol <sup>-1</sup>	J·mol <sup>-1</sup>
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	15,89	-460,35
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	16,66	-127,06
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	19,59	616,84
[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	21,13	1014,15
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	14,93	289,21

U Tabeli 4.19 date su vrednosti  $\Delta H_A^\circ$  i  $\Delta S_A^\circ$  za ispitivane sisteme. Iz tabele se uočava da sve jonske tečnosti imaju pozitivnu vrednost  $\Delta S_A^\circ$ . Ove vrednosti ukazuju da prelazak slobodnih solvatisanih jona u jonske parove dovodi do smanjenja uređenosti sistema usled delimične desolvatacije jona. Kod jonskih tečnosti sa kiseonikom u vidu etarske grupe, uočava se negativna vrednost  $\Delta H_A^\circ$  ukazujući na egzotermnost procesa formiranja jonskih parova. Nasuprot tome, kod jonskih tečnosti samo sa hidroksilnom grupom u bočnom nizu proces formiranja jonskih parova je endoterman proces.

## 4.4 Ispitivanje toksičnosti jonskih tečnosti

### 4.4.1 Uticaj funkcionalizovanih jonskih tečnosti na proces klijanja i rasta pšenice i ječma

U cilju određivanja korelacije između uvođenja kiseoničnih grupa (etarske i hidroksilne) u bočni niz imidazolijumovih jonskih tečnosti i toksičnost urađena su ispitivanja uticaja ovih JT na rast i klijanje monokotiledonih biljaka, pšenice i ječma. Za ovo istraživanje korišćene su jonske tečnosti [Bmim][Cl], [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl], [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl], [C<sub>3</sub>OHmim][Cl], [C<sub>3</sub>OHeim][Cl] i [C<sub>2</sub>OHmim][Cl], kao i so [Im][Cl]. Eksperimenti su izvedeni pri koncentracijama jonskih tečnosti i [Im][Cl] od 10, 100 i 1000 mg·L<sup>-1</sup>. Na Slikama 4.23 i 4.24, prikazan je uticaj različitih koncentracija ispitivanih jedinjenja na proces klijanja pšenice i ječma. Na osnovu ovih rezultata, uočava se da su semena ječma osetljivija na prisustvo jonskih tečnosti u poređenju sa pšenicom.

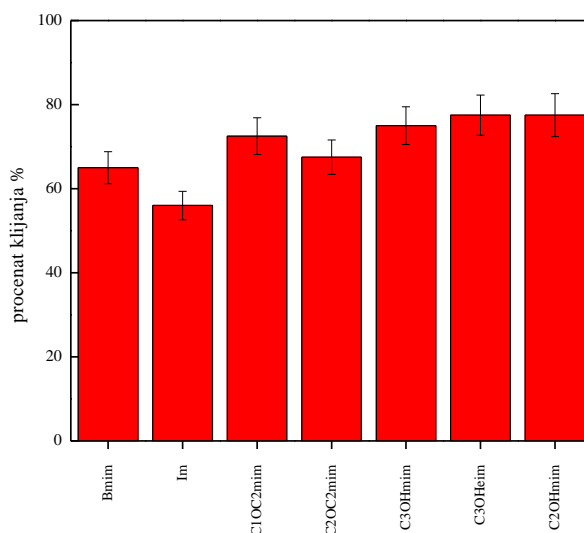
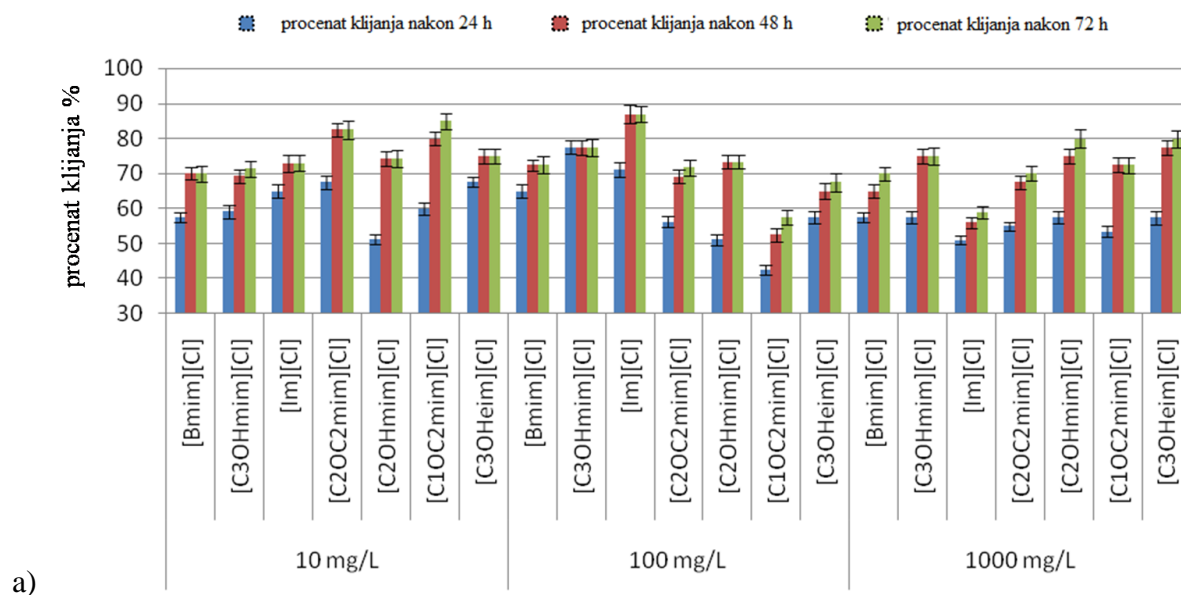


**Slika 4.23.** Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na proces klijanja pšenice na: a) svim primenjenim koncentracijama i b) najvišoj koncentraciji od  $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  nakon 72h tretmana

Pri nižim koncentracijama ( $10$  i  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) jonskih tečnosti nije uočen značajan uticaj na proces klijanja pšenice (Slika 4.23a). Pri najvećim koncentracijama ( $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) uočava se drugačiji efekat različitih jonskih tečnosti nakon 72 časovnog klijanja (Slika 4.23b). Kao što se može videti sa Slike 4.23b, proces klijanja je najviše redukovano u slučaju [Bmim][Cl] i [Im][Cl]. Redukcija klijanja pšenice usled uticaja ispitivanih jonskih tečnosti

prati sledeći trend:  $[Im][Cl] > [Bmim][Cl] > [C_1OC_2mim][Cl] > [C_2OC_2mim][Cl] > [C_3OHmim][Cl] > [C_3OHeim][Cl] > [C_2OHmim][Cl]$ . Uvođenje kiseonika u alkil bočni niz značajno smanjuje toksičnost jonskih tečnosti ka klijancima, što se manifestuje kroz izraženije klijanje pšenice. Takođe iz prikazanih rezultata se uočava da je uticaj uvođenja hidroksilne grupe na smanjenje toksičnosti jonske tečnosti značajno veći u odnosu na uvođenje etarske grupe.

Analizom klijavosti ječma uočava se sličan trend kao u slučaju pšenice (Slika 4.24).



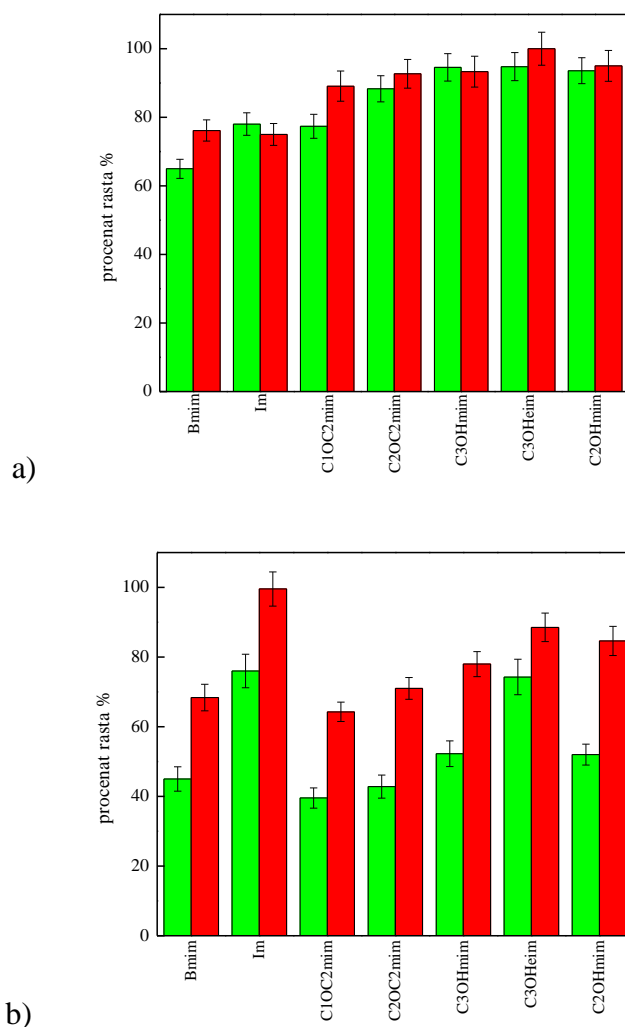
**Slika 4.24.** Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na proces klijanja ječma na: a) svim primenjenim koncentracijama i b) najvišoj koncentraciji od  $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$

Smanjenje toksičnosti ispitivanih jedinjenja u odnosu na semena ječma prati sledeći trend:  $[Im][Cl] < [Bmim][Cl] < [C_2OC_2mim][Cl] < [C_1OC_2mim][Cl] < [C_3OHmim][Cl] < [C_3OHeim][Cl] \approx [C_2OHmim][Cl]$ . Kao što je već pomenuto za pšenicu, i u slučaju ječma

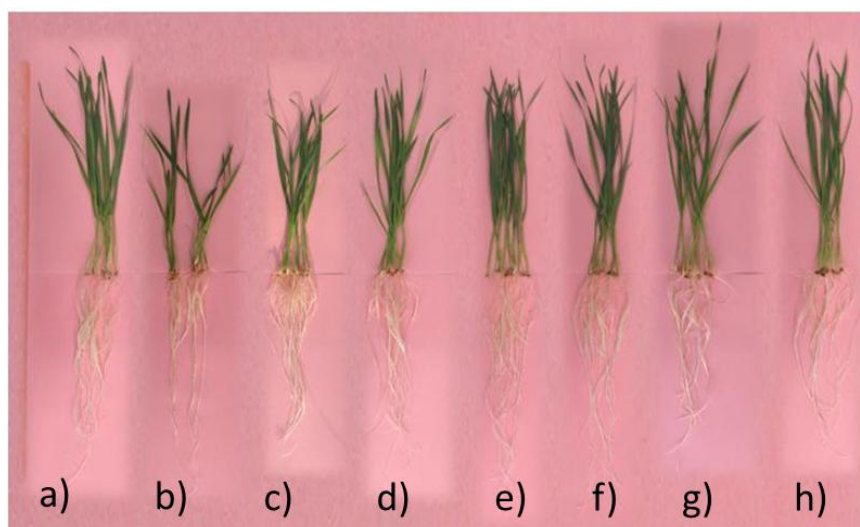
[Bmim][Cl] i [Im][Cl] najviše redukuju proces klijanja, dok uvođenje hidroksilne grupe u alkil niz više redukuje toksičnost nego uvođenje etarske grupe.

Zanimljivo je primetiti da protični, imidazolijum-hlorid, najviše redukuje proces klijanja, usled najlakšeg transfera protona, kao što je predloženo u radu *Greaves i Drummond-a* [196]. U radu *Romero-a* i saradnika istaknuto je da protične jonske tečnosti i soli imaju veću toksičnost od neprotičnih analoga, usled izraženije donorske sposobnosti vodonične veze [197]. Ova hipoteza je eksperimentalno dokazana u radovima različitih istraživačkih grupa, potvrđujući da protične jonske tečnosti iskazuju veću toksičnost ka vodenim organizmima. Alkilacijom imidazolovog prstena sa butil grupom, dolazi do smanjenja toksičnosti prema semenima pšenice i ječma u odnosu na protični imidazolijum-hlorid. Dodatnim uvođenjem kiseonika u butil lanac dolazi do dodatnog smanjenja lipofilnosti imidazolovog katjona, što dovodi do značajnije redukcije toksičnosti takvih jonskih tečnosti [198-203]. Uočeni uticaj jonskih tečnosti na klijanje pšenice i ječma jasno ukazuje da uvođenjem kiseonika u obliku hidroksilne grupe u bočni niz imidazolovog prstena značajno smanjuje ukupnu toksičnost jonske tečnosti. Na ovaj način dolazi do porasta polarnosti katjona ispitivanih jonskih tečnosti, pri čemu slabe interakcije između lipidnih komponenti ćelijske membrane i jonskih tečnosti što direktno smanjuje toksičnost.

Uticaj jonskih tečnosti na rast korena i stabla klijanaca pšenice i ječma pri koncentracijama od 10, 100 i 1000 mg·L<sup>-1</sup>, izveden tokom procesa naklijavanja, prikazan je na Slikama 4.25-4.27 i u Tabelama P5 i P6 u Prilogu. Kao što se može uočiti, na rast klijanaca pšenice i ječma nije značajno uticao dodatak jonskih tečnosti pri nižim koncentracijama (10 i 100 mg·L<sup>-1</sup>). Tek nakon dodatka veće količine jonskih tečnosti, odnosno koncentracije od 1000 mg·L<sup>-1</sup>, uočava se izražen negativan stres koji trpe ječam i pšenica, manifestovan kroz sporiji rast klijanaca (Slike 4.25-4.27). Zanimljivo je primetiti da je i u ovom slučaju, kao i u samom procesu klijanja, ječam značajno osetljiviji na prisustvo jonskih tečnosti nego pšenica.

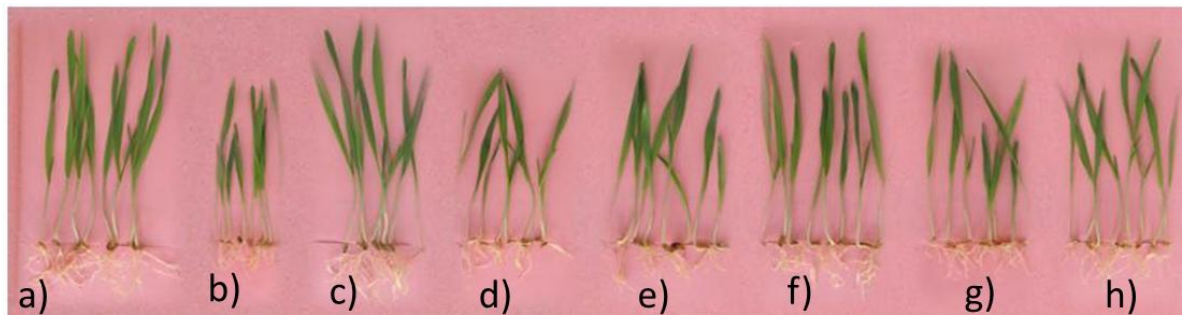


**Slika 4.25.** Uticaj jonskih tečnosti na rast: a) klijanaca pšenice; b) klijanaca ječma (zeleno-koren, crveno-nadzemni deo)



**Slika 4.26.** Izgled biljaka pšenice čije je seme klijalo u prisustvu jonskih tečnosti (koncentracija  $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ): (a) kontrola; (b) [Bmim][Cl]; (c) [Im][Cl]; (d) [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (e) [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (f) [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (g) [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (h) [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl]

Sa Slika 4.25a i 4.26 uočava se utvrđeni trend da nefunkcionalizovane jonske tečnosti, [Bmim][Cl] i [Im][Cl], najviše redukuju rast klijanaca pšenice. Takođe, uočava se da uvođenje kiseonika u bočni niz jonskih tečnosti značajno smanjuje toksičnost i negativan uticaj na rast klijanaca pšenice, pri čemu etarska grupa značajnije redukuje rast u odnosu na hidroksilnu, kao što je primećeno i u procesu klijanja.

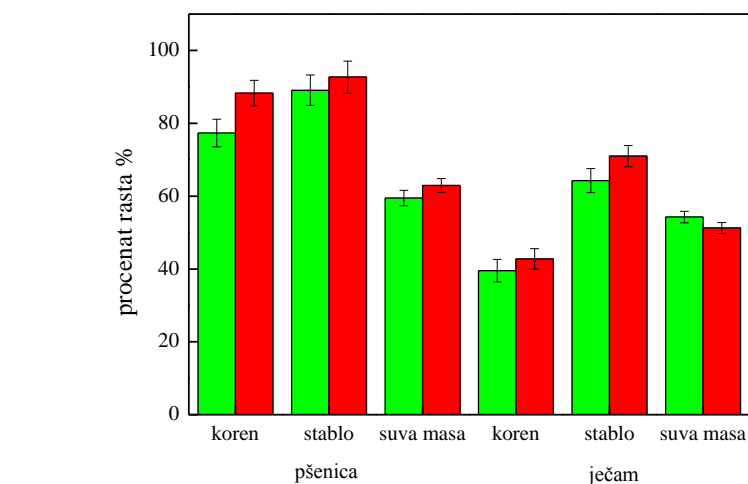


**Slika 4.27.** Izgled biljaka ječma čije je seme klijalo u prisustvu jonskih tečnosti (koncentracija  $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ): (a) kontrola; (b) [Bmim][Cl]; (c) [Im][Cl]; (d) [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (e) [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (f) [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]; (g) [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (h) [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl]

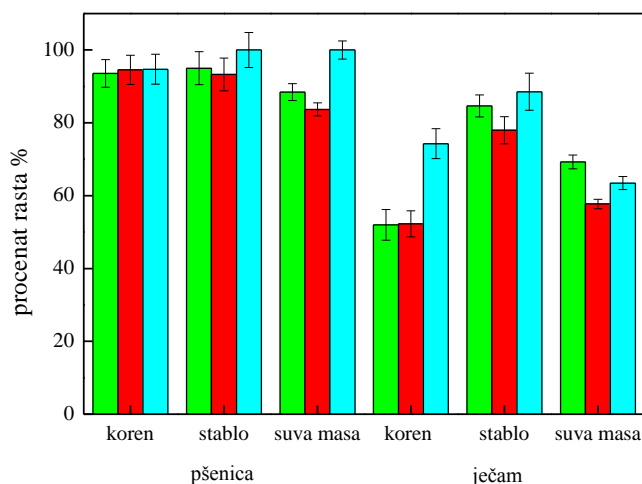
Uočava se da imidazolijum-hlorid ima najmanji uticaj na rast ječma (Slika 4.25b i 4.27), što je u potpunoj suprotnosti od rezultata dobijenih za pšenicu. Interesantno je primetiti da jonske tečnosti sa etarskom grupom najviše redukuju rast ječma, čak izraženije nego [Bmim][Cl]. Uvođenje hidroksilne grupe značajno smanjuje toksičnost jonskih tečnosti [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl], [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl] i [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] prema ječmu, iako je redukcija rasta i dalje izraženija nego kod imidazolijum hlorida. Ovakav rezultat ukazuje da postoji različit mehanizam usvajanja jonskih tečnosti u odnosu na jonske soli od strane ječma i da se sveobuhvatni zaključak ne može izneti. Naime, različiti rezultati toksičnosti istih jonskih tečnosti na rast pšenice i ječma ukazuju na značajan uticaj različite morfologije, genetičkog porekla i fiziologije biljaka na njihovu osetljivost prema ispitivanim jedinjenjima.

Sa ciljem poređenja uticaja malih strukturnih modifikacija kod sličnih jonskih tečnosti na toksičnosti uporedno su prikazani rezultati za [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] i [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] odnosno za [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl], [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl] i [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] (Slika 4.28). Posmatrajući uticaj dodatne metilenske grupe zakačene za etarski kiseonik, uočava se da [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] iskazuje manju toksičnost i prema pšenici i prema ječmu. Obzirom da dodatna metilenska grupa povećava lipofilnost jedinjenja, zaključuje se da kod jonskih tečnosti funkcionalizovanih sa etarskom grupom u bočnom nizu toksičnost određuje niz faktora, a ne samo lipofilnost jedinjenja.





a)



b)

**Slika 4.28.** Parametri rasta i suva masa biljaka pšenice i ječma nakon izlaganja uticaju jonskih tečnosti: a) etarski funkcionalizovanih (zelena [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]; crvena [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]), b) hidroksi funkcionalizovanih (zelena [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl]; crvena [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; cijanoplava [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl])

Poređenjem rezultata jonskih tečnosti sa hidoksilnim grupama, uočava se da dodatna metilenska grupa povećava toksičnost, kao što je i očekivano, obzirom da jonska tečnost [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] ispoljava najnižu toksičnost prema ječmu i pšenici u odnosu na [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]. Ovaj uticaj je mnogo izraženiji na rast stabla, nego korena biljaka. Najbenignija jonska tečnost po ječam i pšenicu jeste [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] što ukazuje na različit uticaj dodavanja metilenske grupe kao supstituenta na N3 u odnosu na N1 atom imidazolovog prstena.

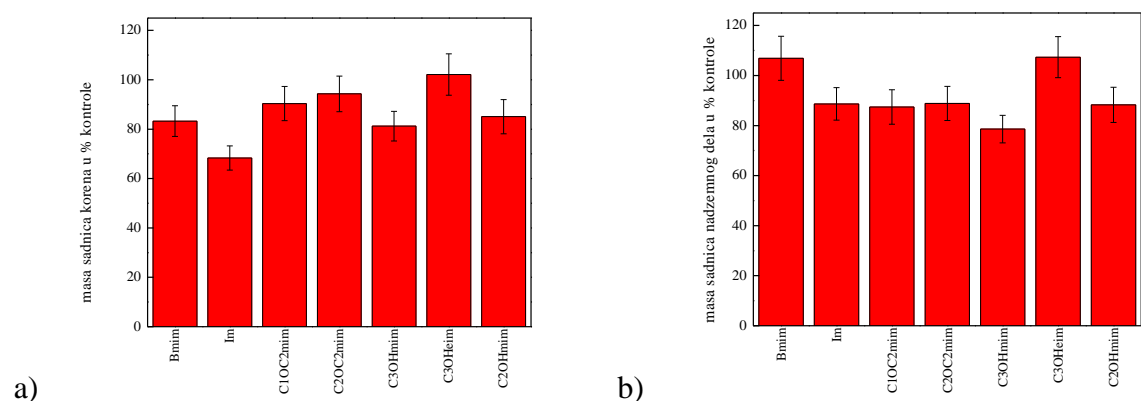
#### 4.4.2 Uticaj funkcionalizovanih jonskih tečnosti na proces klijanja i rasta krastavca

Sa ciljem ispitivanja uticaja funkcionalizovanih jonskih tečnosti na dikotiledone biljke, semena krastavca su postavljena na klijanje u prisustvu istih vodenih rastvora jonskih tečnosti (koncentracije 10, 100 i 1000 mg·L<sup>-1</sup>). Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na klijavost i masu svežih klijanaca prikazan je u Tabeli P7. Kao što se iz Tabela P7 uočava, sve ispitivane JT smanjuju klijavost i masu svežih klijanaca. Masa svežeg korena i nadzemnog dela krastavaca smanjena je nakon tretmana u proseku za 11,5%. Prosečno smanjenje mase korena svežih sadnica bilo je 19%, a mase nadzemnog dela 13,4%. Klijavost i masa svežih klijanaca bile su najviše izmenjene u prisustvu [Im][Cl]. Dobijeni rezultati pokazali su nekoherentan uticaj pri povećanju koncentracije jonskih tečnosti na klijavost. Primećeno je da je za sva istražena jedinjenja inhibicija klijanja manja od 30%. Tretman sa [Bmim][Cl], [Im][Cl] i [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl] smanjuje klijavost u svim istraženim koncentracijama. S druge strane, dodavanjem [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl] stimulisan je proces klijanja u svim primenjenim koncentracijama. Takođe, u prisustvu četiri ispitivane supstance najveća klijavost je ustanovljena pri koncentraciji od 100 mg·L<sup>-1</sup> ([Im][Cl], [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl], [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl], [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]). Iz svih dobijenih rezultata može se zaključiti da je efekat polarosti bočnog alkil lanca zanemarljiv zbog sličnih rezultata za jonske tečnosti sa hidrofobnim i hidrofilnim bočnim lancem.

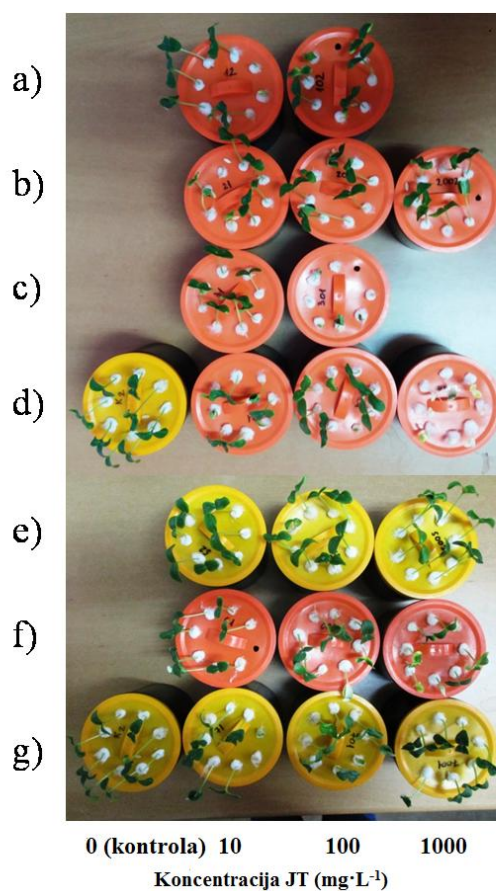
Upoređivanjem ovih rezultata sa uticajem istih JT na klijavost monokotila, ječma i pšenice, može se zaključiti da je reakcija semena krastavca na tretman jonskim tečnostima bila slabija, naročito pri višim koncentracijama. Kod krastavca, uvođenje hidroksilne i etarske grupe u alkil niz utiče na klijavost i masu klijanaca manje nego kod ječma i pšenice. Nejednaki rezultati ispitivanih JT na rast mladih biljaka krastavca onemogućavaju donošenje sveobuhvatnog zaključka zasnovanog na uticaju različite dužine ili funkcionalizacije bočnog alkil lanca. Za razliku od toga, efekat koncentracije bio je uočljiviji, tako da za ispitivane jonske tečnosti postoji mogućnost određivanja optimalne koncentracije za klijanje, ali za ovo ispitivanje potrebno je usko područje koncentracija.

U nekoliko slučajeva, zabeleženi su i stimulatívni efekti JT na klijavost krastavca i biomase klijanaca (Slike 4.29 i 4.30) nakon 72 h (npr. u prisustvu [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]). Druge dve hidroksil-funkcionalizovane jonske tečnosti sa metil grupom na N3 položaju pokazale su smanjenje rasta korena i nadzemnog dela, što dovodi do zaključka da produženje bočnog

lanca na N3 značajno smanjuje toksičnost prema sadnicama. Značajno je napomenuti da povećanje polarnosti bočnog lanca nije značajno smanjilo toksičnost, kako se očekivalo. Jonske tečnosti sa nepolarnim bočnim lancem na sličan način utiču na rast sadnica krastavca, što se vidi iz Slike 4.29, čak je i [Bmim][Cl] pokazao pozitivan uticaj na rast nadzemnog dela sadnica krastavca, pri koncentraciji od  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ .



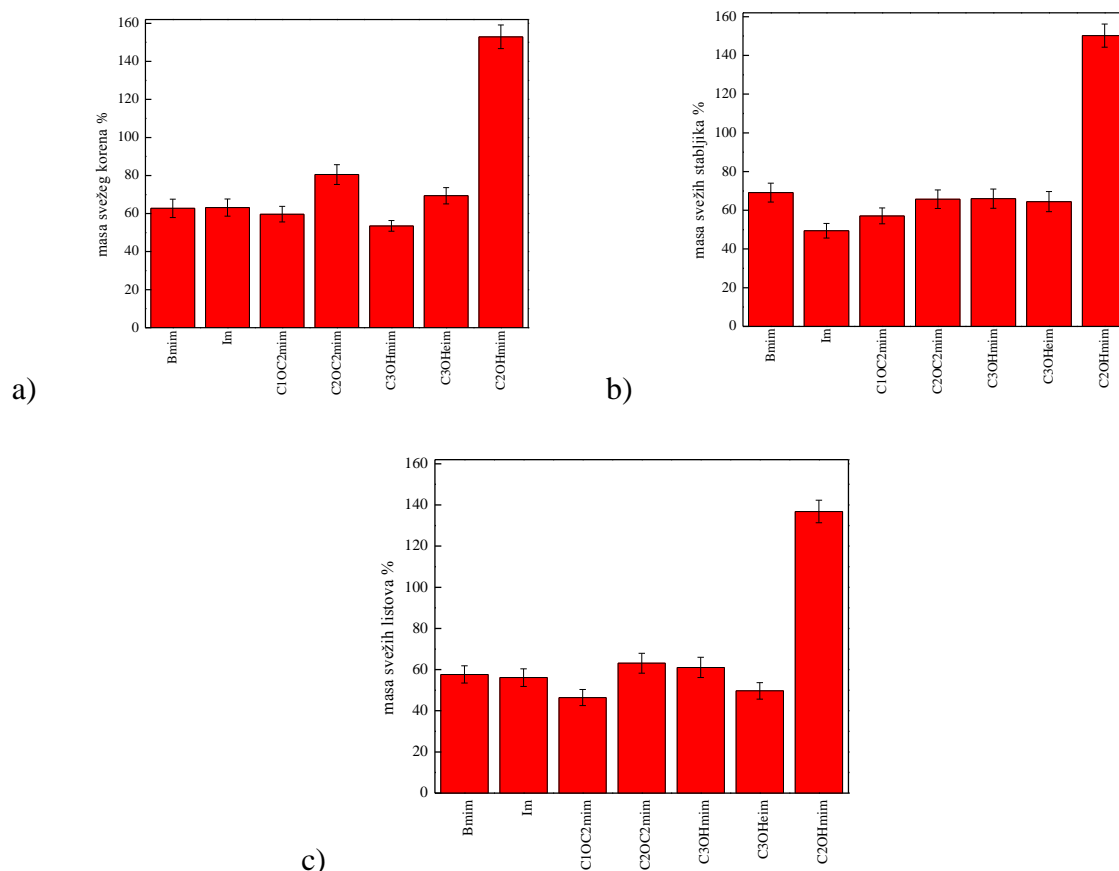
**Slika 4.29.** Efekti jonskih tečnosti na masu svežih klijanaca krastavca nakon 72 sata tretmana (koncentracije  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ): a) koren; b) nadzemni deo



**Slika 4.30.** Mlade biljke krastavca, 2 dana nakon presađivanja na hranljivi rastvor po Hoagland-u, koje su klijale u prisustvu različitih vodenih rastvora jonskih tečnosti: (a) [Bmim][Cl]; (b) [OHC<sub>3</sub>mIm][Cl]; (c) [Im][Cl]; (d) [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (e) [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (f) [C<sub>1</sub>OC<sub>2</sub>mIm][Cl]; (g) [OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]. Kontrolu predstavljaju biljke koje su klijale u prisustvu dejonizovane vode.

Jedan od najboljih indikatora rasta biljaka je masa svežeg korena i nadzemnog dela, a smanjenje biomase očigledan pokazatelj da li su biljke izložene biotičkom ili abiotičkom stresu, što narušava njihov rast. Generalno, efekat jonskih tečnosti na rast mladih biljaka izraženi su pri najnižim koncentracijama  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (Tabela P8).

Jonske tečnosti sa nepolarnim bočnim lancem ([Bmim][Cl], kao i jonske tečnosti sa etarskom grupom u alkil nizu,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{C}_1\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ) značajno smanjuju masu sveže biljke pri većoj koncentraciji. Nasuprot njima, jonske tečnosti sa hidroksilpropil polarnim bočnim lancima ( $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ) imaju najizraženiji uticaj na rast krastavca pri najnižoj koncentraciji. Dva jedinjenja koja pospešuju rast krastavca su  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{Im}][\text{Cl}]$ . Stimulativni efekta  $[\text{Im}][\text{Cl}]$  pokazao se pri najnižoj koncentraciji od  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  suprotno od  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ , koji je ispoljio najstimulativniji efekat pri većoj koncentraciji ( $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Ovi rezultati su prikazani na Slici 4.31, za tretmane krastavac čije seme je klijalo u prisustvu jonskih tečnosti u koncentraciji od  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . Kao što se vidi sa Slike 4.31, efekat na različitim delovima biljaka prati isti trend za svaku ispitivanu supstancu.

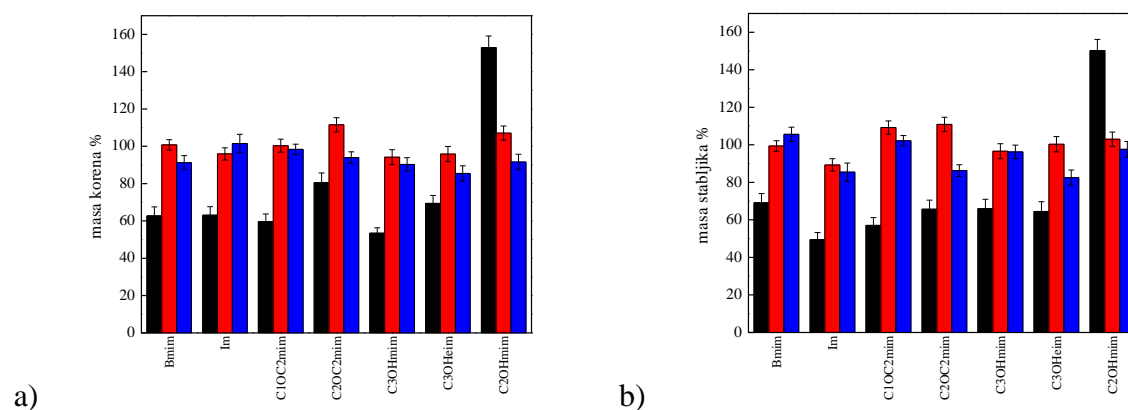


**Slika 4.31.** Efekti ispitivanih jonskih tečnosti (koncentracije  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) na svežu masu: a) korena; b) stabljika; c) listova krastavca, izraženi u procentima od odgovarajućih kontrola (kontrola=100%)

Analizom jonskih tečnosti sa može se primetiti da  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  ispoljila stimulativan efekat na rast krastavca. U poređenju sa drugim hidroksil funkcionalizovanim JT dodatno uvođenje metil grupe u bočni alkil niz značajno smanjuje rast krastavca, kao što se vidi sa Slike 4.31 (jonske tečnosti  $[\text{OHC}_3\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{OHC}_3\text{eIm}][\text{Cl}]$ ).

U slučaju etar-funkcionalizovanih jonskih tečnosti ( $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$  i  $[\text{C}_1\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ ) može se primetiti da uvođenje dodatne metil grupe u alkil niz supstituisan etarskom grupom izaziva manju toksičnost prema krastvacu. Iz ovih rezultata, može se zaključiti da je za toksičnost JT sa etarskom grupom u bočnom alkil nizu najznačajniji faktor promena u lipofilnosti. Toksični efekat  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$  i  $[\text{Im}][\text{Cl}]$  sličan kao kod drugih polarnijih JT osim za  $[\text{OHC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$ . Ovo dovodi do zaključka da je za toksičnost prema krastvacu odgovorno i nekoliko drugih faktora, a ne samo promene u lipofilnosti. Toksični efekat može biti posledica poremećaja u mehanizmu usvajanju materija iz hranljivog rastvora putem korenovog sistema i poremećaj transporta materija unutar korena i ka nadzemnom delu biljke, uključujući pasivnu difuziju, aktivni transport ili različiti gradijent koncentracije.

Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na rast krastavca je upoređen sa rezultatima dobijenim za pšenicu i ječam i predstavljen na Slici 4.32.



**Slika 4.32.** Uticaj jonskih tečnosti (koncentracija  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) na svežu masu korena i nadzemnog dela krastavca (crno), pšenice (crveno) i ječma (plavo), izraženi u procentima od odgovarajućih kontrola (kontrola=100%)

Ako se upoređi efekat različitih JT na rast monokotiledonih i dikotiledonih biljaka, primećuje se da je smanjenje toksičnosti zbog lipofilnosti više izraženo kod monokotila. Naime, kod ječma i pšenice nefunkcionalizovana JT,  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$ , je pokazala najveću toksičnost, što nije slučaj kod sadnica krastavca. Od svih ispitivanih biljnih vrsta, pšenica je rezistentnija na uticaj ispitivanih jonskih tečnosti u odnosu na ječam i krastavac, dok je krastavac najsenzitivniji. Uvođenje kiseonika u vidu hidroksil i etarske grupe značajnije

redukuje toksičnost imidazolijumovih jonskih tečnosti prema pšenici i ječmu nego krastavcu. Međutim, jonska tečnost koja je iskazala najstimulativniji efekat na rast biljnih kultura jeste [OHC<sub>2</sub>mIm][Cl] i to upravo na rast krastavca. Ovakvi rezultati ukazuju da je efekat jonskih tečnosti na rast biljaka složen proces, na koji osim smanjenja lipofilnosti, koja je smatrana glavnim parametrom za određivanje toksičnosti neke supstance, značajno utiču i različite morfološke i fiziološke karakteristike samih biljaka.

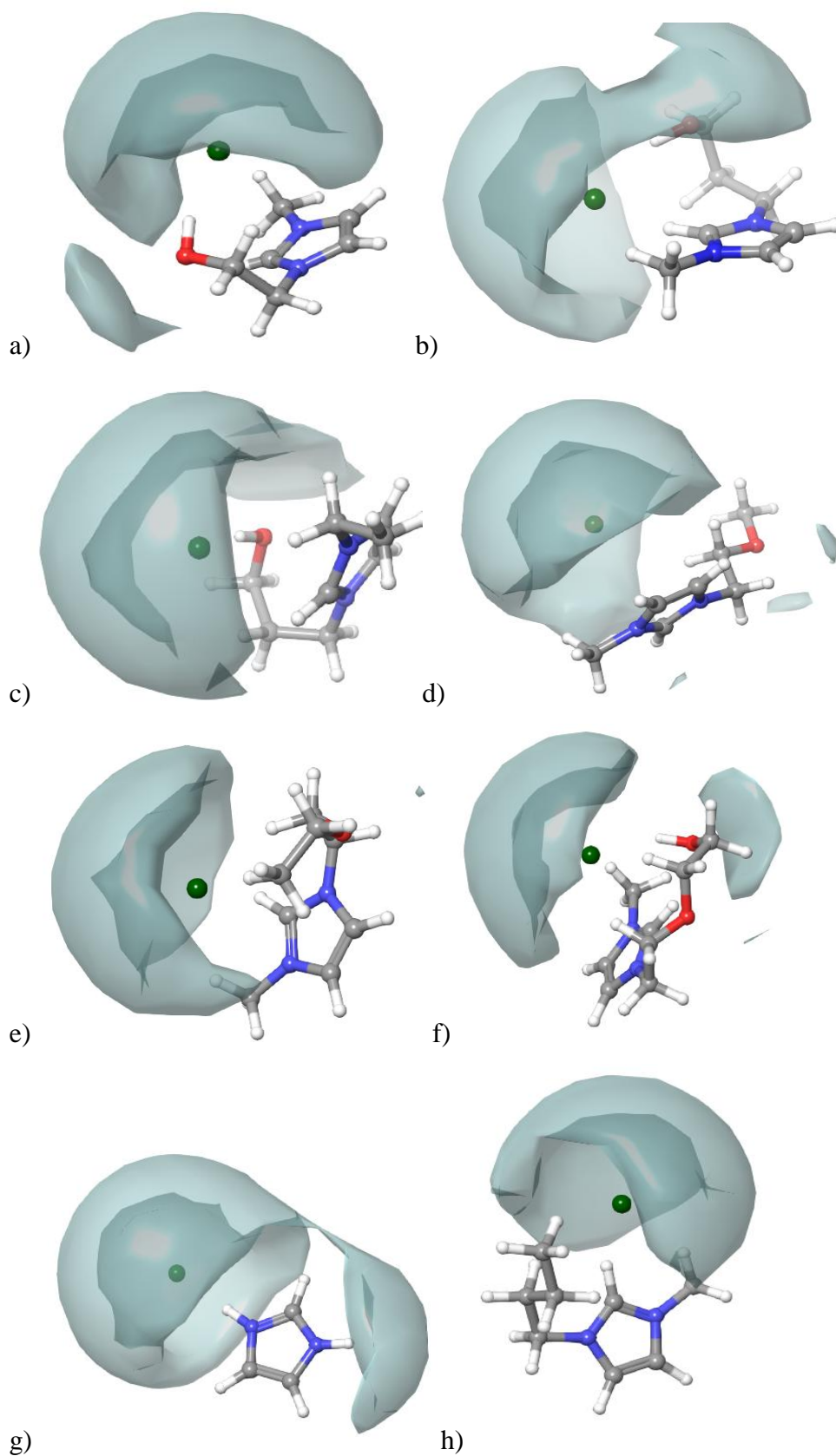
U cilju dodatne potvrde korelacije dobijenih rezultata toksičnosti JT na biljkama i lipofilnosti, izračunat je parametar lipofilnosti,  $AlogP$ . Za procenu vrednosti  $AlogP$  računane su slobodne energije solvatacije po modelu predloženom od strane A.V. Marenich-a i saradnika [206]. Po ovom modelu, promena solvatacione slobodne energije na 298,15 K je definisana kao razlika između slobodne energije u eksplicitnom rastvaraču (vode odnosno oktanolu) i gasovitoj fazi. Iz dobijenih rezultata računat je  $AlogP$  po formuli:

$$Alog P = \frac{\Delta G_{sol(voda)} - \Delta G_{sol(oktanol)}}{2,303RT} \quad (4.17)$$

gde su  $\Delta G_{sol(voda)}$  i  $\Delta G_{sol(oktanol)}$  slobodna energija solvatacije u standardnom stanju date jonske tečnosti u vodi, odnosno oktanolu na 298,15 K. Ova energija se definiše kao slobodna energija promene agregatnog stanja supstance iz gasovite faze u kondenzovanu, pod standardnim uslovima pritiska i temperature. Dobijeni rezultati su predstavljani u Tabeli 4.20. Kao dodatni parametar opisa hidrofilitnosti izračunate su hidrofилne površine (Slika 4.33 i Tabela 4.20) za svaku jonsku tečnost na osnovu DFT proračuna.

**Tabela 4.20.** Vrednosti parametra  $AlogP$  i procenat hidrofилne površine za ispitivane supstance.

Supstanca	$AlogP$	Procenat hidrofилne površine / %
[OHC <sub>2</sub> mim][Cl]	-3,08	55,21
[OHC <sub>3</sub> mim][Cl]	-3,02	55,15
[OHC <sub>3</sub> eim][Cl]	-2,67	51,06
[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mim][Cl]	-2,47	48,22
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Cl]	-2,32	47,13
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Cl]	-3,21	56,04
[Im][Cl]	-3,23	64,23
[Bmim][Cl]	-1,21	31,11



**Slika 4.33.** Prikaz hidrofilnih površina ispitivanih jonskih tečnosti i soli: a)  $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , b)  $[\text{OHC}_3\text{mim}][\text{Cl}]$ , c)  $[\text{OHC}_3\text{eim}][\text{Cl}]$ , d)  $[\text{C}_1\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , e)  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , f)  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , g)  $[\text{Im}][\text{Cl}]$ , h)  $[\text{Bmim}][\text{Cl}]$

Iz Tabele 4.19 i sa Slike 4.33 potvrđuje se da supstanca koja najviše redukuje rast biljaka, [Bmim][Cl], ujedno i jeste najlipofilnija, odnosno njen procenat hidrofilne površine je najmanji. U navedenim rezultatima, očigledno je da tip bočnog alkil niza, odnosno njegova polarnost, u najvećem broju slučajeva određuju toksičnost imidazolijumovih JT. Ovaj fenomen se objašnjava adsorpcijom ili umetanjem lipofilnog katjona u ćelijsku membranu uzrokujući perturbacije u njenoj strukturi [207-215]. Prikazani rezultati ukazuju na to da prisustvo lipofilne butil grupe dovodi do destabilizacije membranskog dvosloja (najviše vrednosti  $AlogP$ ), dok prisustvo najlipofobnije, OH grupe u alkil nizu (najniže  $AlogP$  vrednosti) najmanje utiče na promene u funkcionisanju ćelijske membrane. Celokupna polarnost jona povećava se uvođenjem kiseonika u alkil supstituent, a ujedno se i smanjuje lipofilnost tog jona (najviše izraženo kod uvođenja hidroksilne grupe), stoga jonske tečnosti koje sadrže OH grupu iskazuju manju toksičnost u poređenju sa etarski funkcionalizovanim. Ovo umanjuje interakciju između fosfolipidnog dvosloja membrane i jonske tečnosti. Imidazolijum-hlorid, [Im][Cl], koji je ujedno i najlipofobnija komponenta, iskazuje najpromenljiviji toksični efekat prema ispitanim biljkama. Ovo ukazuje da je mehanizam usvajanja protičnih soli od strane biljaka očito drugačiji u odnosu na jonske tečnosti, stoga se parametar lipofilnosti ne može uzeti u ovom slučaju u razmatranje.

#### **4.4.3 Efekat toksičnosti funkcionalizovanih jonskih tečnosti na larve *A. salina***

Nakon ispitivanja uticaja funkcionalizacije bočnog niza imidazolijumovih jonskih tečnosti na poljoprivredne kulture, ispitan je njihov efekat na akvatični mikroorganizam, *A. salina*. Vodeni rastvori jonskih tečnosti su pripremljeni u koncentracionom opsegu od 3 do  $100 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ . U ovom testu, korišćene su jonske tečnosti sa salicilatnim anjonom usled već raširene primene salicilata u farmaceutske svrhe. Test na larvama *A. salina* se smatra prvenstveno brzim i jeftinim, kao i jednim od najpouzdanijih kada je reč o preliminarnoj detekciji toksina, teških metala i pesticida. Koristi se i za ispitivanje generalne toksičnosti određene supstance pre njene komercijalne upotrebe. U okviru ovog rada, test je korišćen za detektovanje letalne koncentracije ( $LC_{50}$ ).

Za evaluaciju citotoksičnosti sintetisanih salicilatnih JT (predstavljenih u Tabeli 4.21), dobijene  $LC_{50}$  vrednosti su upoređivane sa rezultatima dobijenim za nefunkcionalizovanu jonsku tečnost, [Bmim][Sal], i komercijalni natrijum-salicilat. Natrijum-salicilat se



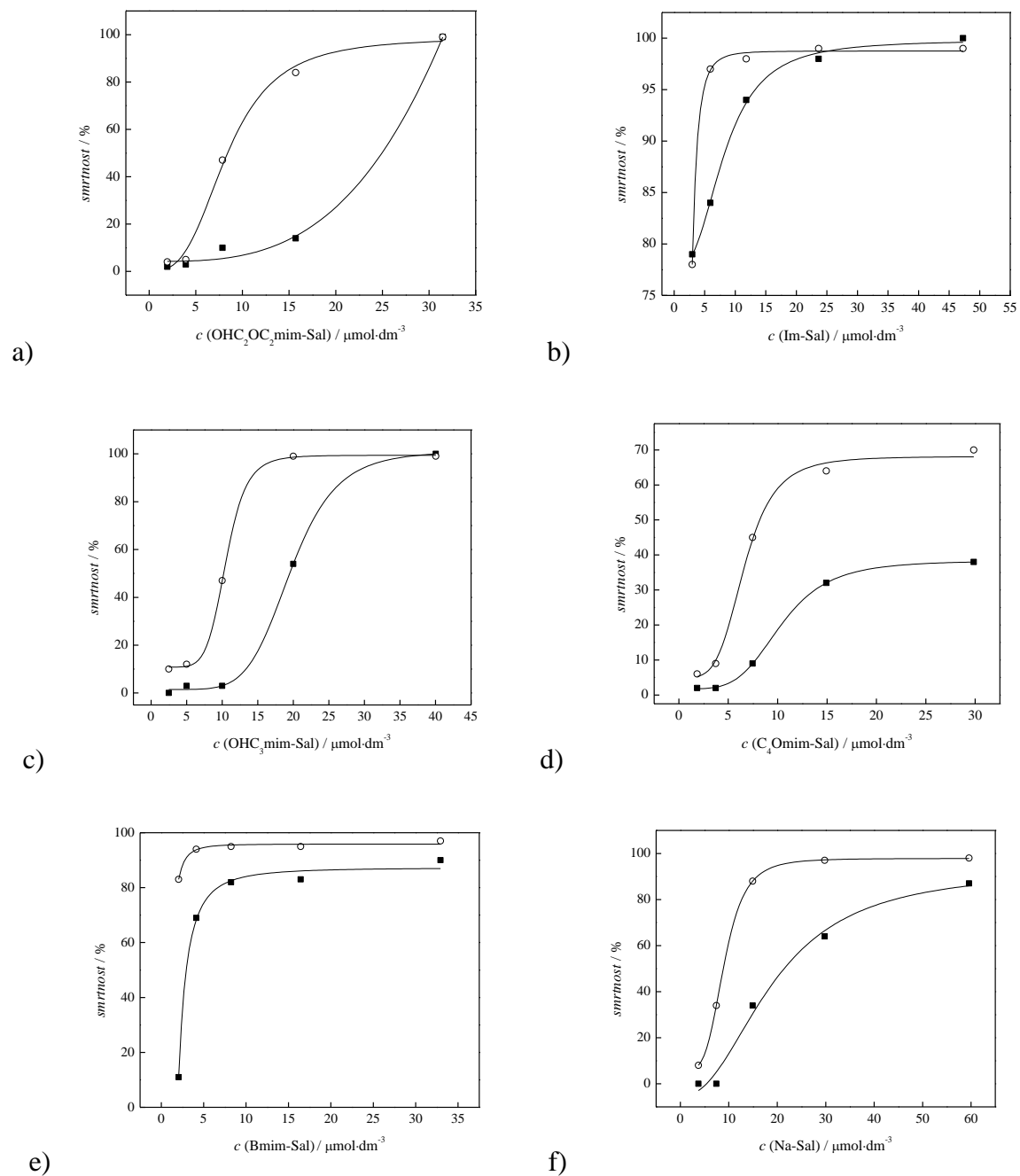
upotrebljava u medicini kao analgetik, antipiretik i nesteroidni antiinflamatorni lek sa antitumorskom aktivnošću, jer je poznato da indukuje nekrozu i/ili apoptozu ćelija kancera. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 4.21 i na Slici 4.34.

**Tabela 4.21.** Toksičnost ispitivanih salicilatnih jonskih tečnosti na larve *A. salina* izražena kao  $LC_{50}$  vrednost.

Supstanca	$LC_{50}^a$ ( <i>A. salina</i> )/ $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$
Natrijum-salicilat	8.87
[Bmim][Sal]	*
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Sal]	8.41
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Sal]	8.18
[OHC <sub>3</sub> mim][Sal]	10.18
[Im][Sal]	*

\* Veoma visoka toksičnost pri niskim koncentracijama,  $LC_{50}$  se nije mogla odrediti.

Iz Tabele se može videti da su dve jonske tečnosti, [Bmim][Sal] i [Im][Sal] pokazale visoku toksičnost prema larvama *A. salina* čak i pri najnižim koncentracijama ( $3 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ) u prva 24 h, iako odgovarajuće  $LC_{50}$  vrednosti nisu detektovane. Uvođenjem kiseonika u formi hidroksilne i/ili etarske grupe u bočni alkil niz imidazolovog jezgra značajno se smanjuje toksičnost jonskih tečnosti prema *A. salina*, pri čemu je utvrđeno da su  $LC_{50}$  vrednosti ovih novosintetisanih JT nakon 48h slične  $LC_{50}$  vrednostima dobijenim za referentnu supstancu, natrijum salicilat. Značajno smanjenje toksičnosti može se uočiti upoređivanjem rezultata dobijenih za [Bmim][Sal] i JT sa kiseonikom u alkil supstituentu (Tabela 4.21 i Slika 4.34). Uvođenje kiseonika u formi hidroksilne grupe u [OHC<sub>3</sub>mim][Sal], imalo je veći efekat na smanjenje toksičnosti nego prisustvo etarske grupe u bočnom nizu poput [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal]. Uvođenje OH grupe u nefunkcionalizovani bočni alkil niz je drastičnije smanjilo toksičnost celokupne JT nego uvođenje OH grupe u etarski bočni niz [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal]. Pored iznesenih zaključaka za različiti uticaj polarnosti alkil supstituenta na sveukupnu toksičnost jonskih tečnosti, bitno je istaći da je primaran uticaj terminalne grupe bočnog niza. Reaktivnost, kao i hidrofилnost/hidrofobnost terminalne grupe uslovljava toksičnost cele JT. Naime, jonska tečnost [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal] je funkcionalizovana etarskim bočnim nizom koji završava metil grupom. Nasuprot tome, [OHC<sub>3</sub>mim][Sal] sadrži bočni niz sa terminalnom OH grupom koja je izrazito polarna. Hidrofobna metil grupa je podobnija za interakciju sa lipidnim dvoslojem membrane, što ujedno i objašnjava veću toksičnost [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Sal]. Pokazano je i da dodatno uvođenje kiseonika u alkil niz ne smanjuje toksičnost što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim od strane Samori i saradnika [215].



**Slika 4.34.** Smrtnost *A. salina* u funkciji koncentracije sledećih jonskih tečnosti: a)  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Sal}]$ , b)  $[\text{Im}][\text{Sal}]$ , c)  $[\text{OHC}_3\text{mim}][\text{Sal}]$ , d)  $[\text{C}_4\text{Omim}][\text{Sal}]$ , e)  $[\text{Bmim}][\text{Sal}]$ , f)  $\text{NaSal}$  (■, nakon 24 h; ○, nakon 48 h)

#### 4.4.4 Ispitivanje citotoksičnosti

Za uporedno ispitivanje citotoksičnosti funkcionalizovanih jonskih tečnosti sa salicilatnim anjonom i holinijumskih jonskih tečnosti ispitan je efekat na ćelijama MRC-5. Parametar toksičnosti primenjen u ovoj studiji je  $IC_{50}$  vrednost određena na humanoj netumorskoj ćelijskoj liniji, tačnije na zdravim ćelijama fetalnih fibroblasta pluća, MRC-5, koja se često primenjuje za razvijanje novih vakcina, u virusološkim ispitivanjima i u *in vitro* citotoksičnim testovima. Upoređeni rezultati, zajedno sa parametrima lipofilnosti i procentom hidrofилnih površina su prikazani u Tabeli 4.22.

Efikasnost inhibicije proliferacije neoplastičnih ćelija kvantitativno se izražava kao  $IC_{50}$  vrednost, a odgovara koncentraciji ispitivane supstance pri kojoj se broj tretiranih ćelija smanjuje za 50% u odnosu na netretiranu kontrolu.

**Tabela 4.22.** Vrednosti  $AlogP$ , procenat hidrofилnih površina i  $IC_{50}$  vrednosti dobijene nakon izloženosti MRC-5 ćelijske linije jonskim tečnostima u vremenskom intervalu od 48h.

Jonska tečnost	$IC_{50}$ (MRC-5) / $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	$AlogP$	Procenat hidrofилne površni / %
[Ch][Biot]	*	-1,22	34,28
[Ch][Asc]	710,42	-4,01	64,22
[Ch][Nicot]	*	-1,97	44,11
[Ch][Tau]	*	-3,52	57,19
[OHC <sub>3</sub> mim][Sal]	*	0,14	24,22
[OHC <sub>3</sub> eim][Sal]	*	0,46	21,18
[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Sal]	*	0,49	21,35
[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mim][Sal]	*	0,27	23,01
[Im][Sal]	*	0,57	20,91
[Bmim][Sal]	27,75	1,95	15,55
Biotin	*		
Askorbinska kiselina	227,78		
Nikotinska kiselina	*		
Taurin	*		

\*  $IC_{50}$  nije detektovana u datom koncentracionom opsegu, što znači da se ove supstance mogu smatrati netoksičnim.

Iz Tabele 4.22 uočava se da se ispitane jonske tečnosti mogu smatrati netoksičnim na MRC-5 ćelijskim linijama, osim u slučajevima [Ch][Asc] i [Bmim][Sal]. Smanjenje lipofilnosti salicilatnih jonskih tečnosti (niže  $AlogP$  vrednosti) osetno doprinosi redukciji citotoksičnosti, kao što je ranije primećeno kod funkcionalizovanih imidazolijumovih jonskih tečnosti sa hloridnim anjonom. Stoga je [Bmim][Sal], koji je ujedno i najlipofilnija komponenta i najtoksičniji prema MRC-5 ćelijama. Nasuprot tome, jonska tečnost [Ch][Asc] iskazuje najlipofobniji karakter, ali je pokazala citotoksičnost za razliku od ostalih jonskih

tečnosti koje su lipofilnije. Poređenjem sa  $IC_{50}$  vrednostima za askorbinsku kiselinu ( $227,78 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), primetna je redukcija toksičnosti prevođenjem askorbinske kiseline u oblik jonske tečnosti, [Ch][Asc]. Ovakav rezultat ukazuje da je osim parametra lipofilnosti potrebno uzeti i dodatne faktore kako bi mogla da se predvidi potencijalna toksičnost.

#### 4.4.5 Toksičnost holinijumskih jonskih tečnosti

U cilju određivanja potencijalne primene jonskih tečnosti na bazi vitamina, [Ch][Asc], [Ch][Biot] i [Ch][Nicot] u industriji hrane, ispitan je i njihov uticaj na rast H-4-II-E (kancerogene ćelije jetre). Efikasnost inhibicije proliferacije neoplastičnih ćelija kvantitativno se izražava kao  $IC_{50}$  vrednost, a odgovara koncentraciji ispitivane supstance pri kojoj se broj tretiranih ćelija smanjuje za 50% u odnosu na netretiranu kontrolu. Prema opšte prihvaćenim kriterijumima, zadovoljavajuću antiproliferativnu aktivnost pokazuju oni molekuli čija je  $IC_{50}$  vrednost niža od  $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Ako je  $IC_{50}$  u intervalu  $20\text{--}100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  supstanca pokazuje umerenu ili slabu citotoksičnost, dok se jedinjenja čija vrednost  $IC_{50}$  prelazi  $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  smatraju neaktivnim.

Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 4.23 i poređeni sa rezultatima dobijenim za komercijalne supstance (askorbinsku kiselinu, nikotinsku kiselinu i biotin).

**Tabela 4.23.** Rast ćelijske aktivnosti na H-4-II-E ćelijskoj liniji nakon izloženosti od 48 h uticaju jonske tečnosti i komercijalnih standarda.

Ispitivano jedinjenje	$IC_{50}(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
	H-4-II-E
[Ch][Biot]	$>2000^a$
[Ch][Nicot]	$>2000^a$
[Ch][Asc]	$>2000^a$
Nikotinska kiselina	$>2000^a$
Askorbinska kiselina	$2,26^a$
Biotin	$>2000^a$
Aspirin <sup>®</sup>	$>5000^a$

<sup>a</sup>Ispitivano u koncentracionom opsegu 125-2000

Zanimljivo je istaknuti da je najvišu inhibitornu vrednost pokazala askorbinska kiselina  $IC_{50}$  je iznosilo  $2,26 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Komercijalni standard je pokazao značajno veću citotoksičnost u poređenju sa analognom jonskom tečnošću, [Ch][Asc]. Preostale vitaminske jonske tečnosti nisu iskazale toksičnost ka ispitivanim ćelijskim linijama. Na osnovu ovih rezultata se zaključuje da je sasvim bezbedna primena novosintetisanih jonskih tečnosti na bazi holina. Sve ispitivane jonske tečnosti su se pokazale kao netoksične, pri čemu inhibicija rasta ćelija nije bila merljiva.

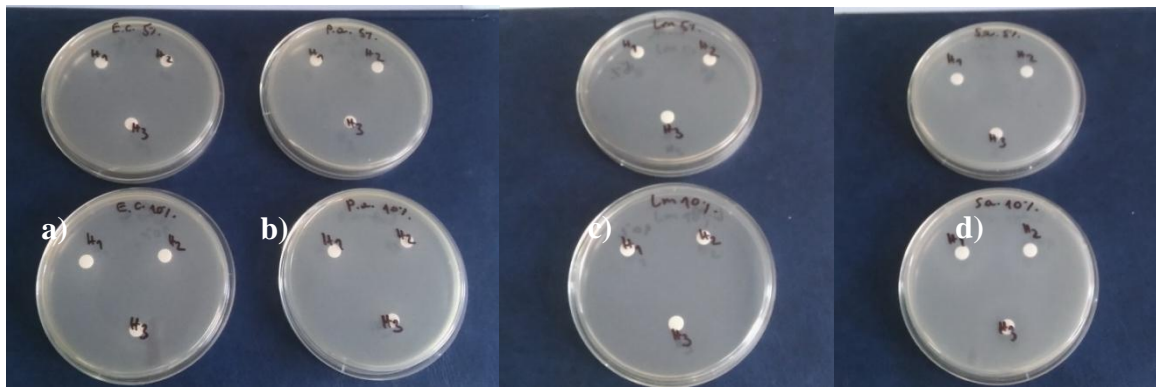
Antibakterijska aktivnost [Ch][Asc], [Ch][Biot], [Ch][Nicot] i kontrolnih uzoraka (cefotaksima i klavulanske kiseline) je ispitana na nekoliko sojeva Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija i rezultati su prikazani u Tabeli 4.24 i na Slici 4.35. Kao što se iz Tabele 4.24 može uočiti antibakterijska aktivnost na odabranim Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama za ispitivane jonske tečnosti na bazi vitamina nije detektovana, za razliku od kontrolnih uzoraka. Literaturni podaci ukazuju da holinijumske jonske tečnosti poseduju visok nivo biodegradabilnosti i netoksični profil. Takođe ispitivanja su utvrdila da su vitamini B grupe, poput holina, neophodni za rast velikog broja mikroorganizama, koji iskazuju auksotrofno ponašanje. Nasuprot tome, u različitim ispitivanjima utvrđeno je da derivati nikotinske kiseline i biotina imaju izraženo antimikrobno dejstvo.

**Tabela 4.24.** Rezultati antibakterijskih testova na četiri različite vrste bakterija pri masenim udelima jonske tečnosti od 1%, 5% and 10%.

Uzorak	Test mikroorganizmi			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
[Ch][Asc]	1 %	nd	nd	nd
	5 %	nd	nd	nd
	10 %	nd	nd	nd
[Ch][Biot]	1 %	nd	nd	nd
	5 %	nd	nd	nd
	10 %	nd	nd	nd
[Ch][Nicot]	1 %	nd	nd	nd
	5 %	nd	nd	nd
	10 %	nd	nd	nd
Cefotaksim/klavulonska kiselina	35,5*±0,7	15,33*±0,58	37,0*±2,0	11,0*±0,0

nd – nedetektovana inhibitorna zona

\* - čista zona oko diska



**Slika 4.35** Antibakterijska aktivnost jonskih tečnosti na bazi vitamina ( $H1=[Ch][Asc]$ ;  $H2=[Ch][Biot]$ ,  $H3=[Ch][Nicot]$ ) pri koncentracijama 5% i 10% na različitim bakterijama: a) *Escherichia coli*, b) *Pseudomonas aeruginosa*, c) *Listeria monocytogenes* i d) *Staphylococcus aureus*

## 5 IZVOD

U okviru ove disertacije uspešno je sintetisano 15 novih jonskih tečnosti smanjene toksičnosti (11 imidazolijumovih jonskih tečnosti i 4 jonske tečnosti na bazi holina), čije su strukture potvrđene snimanjem NMR i IC spektara. Izmerene su gustine, viskoznosti i provodljivosti čistih jonskih tečnosti  $[\text{OHC}_3\text{mim}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eim}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$  i  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$  u temperaturnom opsegu  $T = (298,15 \text{ K} - 323, 15 \text{ K})$ . Na osnovu dobijenih rezultata, potpomognutim rezultatima DFT proračuna i simulacija molekulske dinamike, utvrđena je pojava "samohelatirajućeg efekta" kod jonskih tečnosti sa hidroksilnom grupom, tačnije do pojave dodatnih interakcija između anjona i OH grupe sa bočnog lanca. Ovakav rezultat je direktno odgovoran za formiranje različitih slojeva u strukturi tih jonskih tečnosti koje uslovljavaju njihovo tečno agregatno stanje i specifične karakteristike.

Na osnovu izmerenih gustina i viskoznosti vodenih rastvora jonskih tečnosti  $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{mim}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_3\text{eim}][\text{Cl}]$ ,  $[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$  i  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$  diskutovan je njihov uticaj na lokalnu uređenost vode. Utvrđeno je da sve jonske tečnosti imaju izražen *structure making* efekat, ali da on nije izražen u meri u kojoj je to bilo očekivano. Najizraženiju *structure making* tendenciju iskazala je jonska tečnost funkcionalizovana samo etarskom grupom,  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , usled pojave hidrofobne hidratacije alkil lanca. Iz izmerenih vrednosti provodljivosti, izračunate su konstante asocijacije i utvrđeno da je najveći stepen disocijacije kod jonske tečnosti  $[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ .

Ispitana je toksičnost funkcionalizovanih jonskih tečnosti na bazi imidazolijuma prema tri biljne vrste (pšenica, ječam i krastavac), larvama *A. salina* i ćelijskim linijama MRC-5. Iz dobijenih rezultata utvrđeno je da uvođenje kiseonika u alkil lanac imidazolijumovih jonskih tečnosti dovodi do redukcije toksičnosti postojećih jonskih tečnosti. Smanjenje toksičnosti je najviše izraženo uvođenjem hidroksilne grupe, pri čemu je jonska tečnost sa najkraćim alkil lancem,  $[\text{OHC}_2\text{mim}][\text{Cl}]$ , iskazala najbenignije ponašanje prema složenijim organizmima (pšenica, ječam i krastavac), dok su jonske tečnosti sa hidroksipropil supstytutentom ( $[\text{OHC}_3\text{mim}][\text{Cl}]$  i  $[\text{OHC}_3\text{eim}][\text{Cl}]$ ) najmanje toksične po jednostavnije organizme (*A. salina*) i humane ćelije MRC-5. Na osnovu eksperimentalnih rezultata i izračunatih parametara

lipofilnosti, korelacija između toksičnosti i smanjenja lipofilnosti je postignuta. Iz dobijenih rezultata zaključuje se da je smanjenje lipofilnosti dobra strategija za redukciju toksičnosti postojećih jonskih tečnosti, ali nije i jedini faktor koji određuje toksičnost.

Takođe, izmerene su gustine, viskoznosti i električne provodljivosti čistih holinijumskih jonskih tečnosti i njihovih vodenih rastvora uz propratnu teorijsku analizu. Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da sve jonske tečnosti izuzev [Ch][Tau] iskazuju tipične *structure making* osobine. Neuobičajeno ponašanje [Ch][Tau] objašnjeno je dodatnom računarskom analizom, pri čemu je utvrđeno da dolazi do značajne promene u njegovoj strukturi usled promene temperature, odnosno da veze između katjona i anjona naglo slabe sa porastom temperature uslovljavajući promenu iz *structure breaking* u *structure making* supstancu. Na osnovu volumetrijskih podataka izračunate su i specifične molarne zapremine i dobijene vrednosti koje ukazuju na gorak ukus jonskih tečnosti [Ch][Biot], [Ch][Asc] i [Ch][Nicot]. Nakon računarske doking analize na receptoru za gorak ukus, utvrđeno je da doprinos mesta vezivanja askorbata, nikotinata, odnosno biotinata za receptor ima značajniju ulogu u određivanju ukusa nego jačina vezivanja za receptor. Na osnovu toksikoloških i antibakterijskih ispitivanja potvrđeno je da holinijumske jonske tečnosti ne iskazuju toksičnost prema ispitivanim ćelijama (MRC-5 i H-4-II-E) i bakterijama *E. coli*, *P.aeruginosa*, *L. monocytogenes* i *S. aureus*.



## 6 SUMMARY

In this doctoral thesis the 15 ionic liquids were newly synthesized (11 imidazolium based and 4 cholinium based), in order to reduce toxicity of ILs. The validity of all structures were checked and confirmed by NMR and IR spectroscopy. The density, viscosity and electrical conductivity measurements of pure ionic liquids were performed for [OHC<sub>3</sub>mim][Cl], [OHC<sub>3</sub>eim][Cl], [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] and [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] in temperature range  $T = (298.15-323.15 \text{ K})$ . Based on obtained results, supported by DFT calculations and molecular dynamics simulations, the "self-chelating" effect was noted in ionic liquids with hydroxyl group. This phenomenon leads to additional interaction between chloride anion and –OH group of cation's alkyl side chain. Furthermore, the obtained results caused formation of different layers in ionic liquids structure, leading to liquids state and more specific physico-chemical properties.

Based on density and viscosity measurements of IL's aqueous solutions ([OHC<sub>2</sub>mim][Cl], [OHC<sub>3</sub>mim][Cl], [OHC<sub>3</sub>eim][Cl], [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl] and [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]) the structure of water in presence of mentioned ionic liquids were discussed. It was concluded that all investigated ILs have structure making tendency, but this effect was less pronounced than what was expected. The highest structure making tendency was shown in case of ether-functionalized ionic liquid, [C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim][Cl]. This result can be explained by existence of hydrophobic hydration of alkyl side chain with ether group. The same ionic liquid shown highest level of dissociation, as it was shown from measured electrical conductivity.

Further, toxicity of hydroxyl and ether functionalized imidazolium based ionic liquids were performed on three different plants (wheat, barley and cucumber), shrimps *A. salina* and human cell lines MRC-5. From obtained results, it was concluded that introduction of oxygen in alkyl side chain of imidazolium based ionic liquids significantly reduce toxicity towards all investigated samples. The introduction of hydroxyl group reduce toxicity the most. The hydroxyl functionalized ionic liquid with shortest alkyl side chain, [OHC<sub>2</sub>mim][Cl], shown less toxic effect on plants (wheat, barley and cucumber). On the other hand, ionic liquids with hydroxypropyl substituents, [OHC<sub>3</sub>mim][Cl] and [OHC<sub>3</sub>eim][Cl], were less toxic towards *A. salina*

nad cell line MRC-5. From obtained experimental results the good correlation between toxicity and lipophilicity of ionic liquids were conducted. This confirmed that the promising strategy for reduction of harmful effect of ionic liquids is lowering lipophilicity, but some other factors need to be considered (physiological and morphological background of organisms, etc.).

Furthermore, for synthesized cholinium based ionic liquids, measurements of density, viscosity and conductivity of pure ILs were performed in temperature range  $T = (298.15-323.15)$  K, supported by adequate theoretical analysis (DFT and MD). Also, diluted aqueous solutions of [Ch][Tau], [Ch][Biot], [Ch][Asc] and [Ch][Nicot] were prepared, and their density and viscosity were measured. From obtained results it was noted that all ionic liquids, except [Ch][Tau], shown structure making tendency. The atypical behaviour of [Ch][Tau] were additionally explained by computational simulations, where it was confirmed that due to changes in interactions between cation and anion with temperature, examined ionic liquids shifted from structure breaking to structure making substance.

Based on volumetric data, the specific apparent molar volumes were calculated and taste of cholinium based ionic liquids were predicted. The bitter taste was found for [Ch][Biot], [Ch][Asc] and [Ch][Nicot], which is later confirmed by molecular docking analysis on receptor for bitter taste. It was concluded that binding place of molecule to receptor is more responsible for expression of taste, then binding affinity towards receptor. From performed toxicological and antibacterial investigation of cholinium based ionic liquids, the non-toxicity was confirmed for all ILs towards cell lines (MRC-5 and H-4-II-E) and four different bacterial species (*E.coli*, *P. aeruginosa*, *L. aonocytogenes* and *S. aureus*).

## 7 LITERATURA

1. M. J. Earle, K. R. Seddon, Ionic liquids: Green solvents for the future, American Chemical Society, DC, *Washington*, (2002).
2. C. A. Angell, Y. Ansari, Z. Zhao Ionic liquids: Past, present and future, *Far. Discuss.* 154 (2012) 9-27.
3. T. P. T. Pham, C. W. Cho, Y. S. Yun, Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review, *Water Res.* 44 (2010) 352-372.
4. D. Zhao, Y. Liao, Z. Zhang, Toxicity of ionic liquids, *Clean.* 35 (2007) 42-48.
5. A. Romero, A. Santos, J. Tojo, A. Rodríguez, Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids, *J. Hazard. Mat.* 151 (2008) 268-273.
6. K. M. Docherty, C. F. Kulpa Jr. Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids, *Green Chem.* 7 (2005) 185-189.
7. J. S. Wilkes, A short history of ionic liquids-molten salts to neoteric solvents, *Green Chem.* 4 (2002) 73-76.
8. J. F. Brennecke, R. D. Rogers, K. R. Seddon, Ionic liquids IV. ACS Symposium series, American chemical society, *Washington*, (2007) 13-15.
9. K. J. Baranyai, G. B. Deacon, D. R. MacFarlane, J. M. Pringle, J. L. Scott, Thermal degradation of ionic liquids at elevated temperatures, *Aust. J. Chem.* 57 (2004) 145-147.
10. M. J. Earle, J. Esperanca, M. A. Gilea, J. N. C. Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren, The distillation and volatility of ionic liquids, *Nature*, 439 (2006) 831-834.
11. M. A. A. Rocha, M. Bastos, J. A. P. Coutinho, L. M. N. B. F. Santos, Heat capacities at 298.15 K of the extended  $[C_nC_1im][NTf_2]$  ionic liquid series, *J. Chem. Thermodyn.* 53 (2012) 140-143.
12. S. Chun, S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, Influence of structural variations in room-temperature ionic liquids on the selectivity and efficiency of competitive alkali metal salt extraction by a crown ether, *Anal. Chem.* 73 (2001) 3737-3741.
13. P. Walden, Elektrochemienicht wassriger L $\ddot{o}$ sungen, *Chem. Zentralbl.* 85 (1914) 1800.
14. R. Zarrougui, M. Dhahbi, D. Lemordant, Volumetric properties of ethylammonium nitrate +  $\gamma$ -butyrolactone binary systems: solvation phenomena from density and Raman spectroscopy, *J. Solution Chem.* 39 (2010) 1531-1548.

15. F. H. Hurley, T. P. Wier, The electrodeposition of aluminium from nonaqueous solutions at room temperature, *J. Electrochem. Soc.* 98 (1951) 207–212.
16. F. H. Hurley, T. P. Wier, Electrodeposition of metals from fused quaternary ammonium salts, *J. Electrochem. Soc.* 98 (1951) 203–206.
17. J. Robinson, R. A. Osteryoung, An electrochemical and spectroscopic study of some aromatic hydrocarbons in the room temperature molten salt system aluminum chloride-*n*-butylpyridinium chloride, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 323–327.
18. R. J. Gale, R. A. Osteryoung, Potentiometric investigation of dialuminum heptachloride formation in aluminum chloride-1-butylpyridinium chloride mixtures, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 1603–1605.
19. J. S. Wilkes, C. L. Hussey, Selection of cations for ambient temperature chloroaluminate molten salts using MNDO molecular orbital calculations, FJSRL-TR-82-0002, Frank J. Seiler Research Laboratory Technical Report (1982).
20. T. J. Melton, J. Joyce, J. T. Maloy, J. A. Boon, J. S. Wilkes, Electrochemical studies of sodium chloride as a Lewis buffer for room temperature chloroaluminate molten salts, *J. Electrochem. Soc.* 137 (1990) 3865–3869.
21. Q. X. Liu, S. Zein El Abedin, F. Endres, Electroplating of mild steel by aluminium in the first generation ionic liquid, green alternative to commercial Al-plating in organic solvents, *Surf. Coat. Technol.* 201 (2006) 1352–1356.
22. J. R. Sanders, E. H. Ward, C. L. Hussey, Aluminum bromide-1-methyl-3-ethylimidazolium bromide ionic liquid, *J. Electrochem. Soc.* 133 (1986) 325–330.
23. S. D. Williams, J. P. Schoebrechts, J. C. Selkirk, G. A. Mamantov, A new room temperature molten salt solvent system: organic cation tetrachloroborates, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2218–2219.
24. Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, Nonaqueous ionic liquids as reaction solvents, *Chem. Tech.* 25 (1995) 26–30.
25. M. S. Sitze, E. R. Schreiter, E.V. Patterson, R. G. Freeman, Ionic liquids based on FeCl<sub>3</sub> and FeCl<sub>2</sub>. Raman scattering and ab initio calculations, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 2298–2304.
26. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 13 (1992) 956–967.
27. N. V. Plechkova, K. R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 123–150.

28. D. R. MacFarlane, N. Tachikawa, M. Forsyth, J. M. Pringle, P. C. Howlett, G. D. Elliott, J. H. Davis, M. Watanabe, P. Simon, C. A. Angell, Energy applications of ionic liquids, *Energy Environ. Sci.* 7 (2014) 232–250.
29. J. P. Hallett, T. Welton, Room-Temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis. 2, *Chem. Rev.* 111 (2011) 3508–3576.
30. J. E. Bara, T. K. Carlisle, C. J. Gabriel, D. Camper, A. Finotello, D. L. Gin, R. D. Nobel, Guide to CO<sub>2</sub> separations in imidazolium-based room-temperature ionic liquids, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 2739–2751.
31. Z. Lei, C. Dai, B. Chen, Gas solubility in ionic liquid, *Chem. Rev.* 114 (2014) 1289–1326.
32. W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients, *New J. Chem.* 31 (2007) 1429–1436.
33. R. Ferraz, L. C. Branco, C. Prudêncio, J. P. Noronha, Ž. Petrovski, Ionic liquids as active pharmaceutical ingredients, *Chem. Med. Chem.* 6 (2011) 975–985.
34. W. L. Hough, R. D. Rogers, Ionic liquids then and now: from solvents to materials to active pharmaceutical ingredients, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 80 (2007) 2262–2269.
35. K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuyzen, R. D. Rogers, In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12 (2010) 2011–2017.
36. K. S. Egorova, E. G. Gordeev, V. P. Ananikov, Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine, *Chem. Rev.* 117 (2017) 7132–7189.
37. J. L. Shamshina, R. D. Rogers, Overcoming the problems of solid state drug formulations with ionic liquids, *Therap. Deliv.* 5 (2014) 489–491.
38. J. L. Shamshina, P. S. Barber, R. D. Rogers, Ionic liquids in drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.* 10 (2013) 1–15.
39. S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, G. Stephenson, W. J. D. Grant, W. B. Gleason, Solid-State Chemistry, *Chem. Mater.* 6 (1994) 1148–1158.
40. M. Petković, K. R., Seddon, L. P. N. Rebelo, C. S. Pereira, Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability, *Chemical Society Reviews*, 40 (2011) 1383–1403.
41. P. A. Hunt, B. Kirchner, T. Welton, Characterising the electronic structure of ionic liquids: An examination of the 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ion pair, *Chem. Europ. J.* 12 (2006) 6762–6775.

42. A. Aggarwal, N. L. Lancaster, A. R. Sethi, T. Welton, The role of hydrogen bonding in controlling the selectivity of *Diels-Alder* reactions in room temperature ionic liquids, *Green Chem.* 4 (2002) 517–520.
43. P. A. Hunt, C. R. Ashworth, P. P. Matthews, Hydrogen bonding in ionic liquids, *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 1257–1288.
44. S. G. Raju, S. Balasubramanian, Role of cation symmetry in intermolecular structure and dynamics of room temperature ionic liquids: Simulation studies, *J. Phys. Chem. B*, 114 (2010) 6455–6463.
45. K. Iwata, H. Okajima, S. Saha, H.-O. Hamaguchi, Local structure formation in alkyl-imidazolium-based ionic liquids as revealed by linear and nonlinear Raman spectroscopy, *Acc. Chem. Resm.* 40 (2007) 1174–1181.
46. R. P. Matthews, T. Welton, P. A. Hunt, Competitive pi interactions and hydrogen bonding within imidazolium ionic liquids, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (2014) 3238–3253.
47. Y. Umebayashi, H. Hamano, S. Tsuzuki, J. N. Canongia Lopes, A. A. H. Pádua, Y. Kameda, S. Kohara, T. Yamaguchi, K. Fujii, S. I. Ishiguro, Dependence of the conformational isomerism in 1-n-butyl-3-methylimidazolium ionic liquids on the nature of the halide anion, *J. Phys. Chem. B*, 114 (2010) 11715–11724.
48. J. J. Golding, D. R. MacFarlane, L. Spiccia, M. Forsyth, B. W. Skelton, A. H. White, Weak intermolecular interactions in sulfonamide salts: structure of 1-ethyl-2-methyl-3-benzyl imidazolium bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]amide, *Chem. Commun.* 15 (1998) 1593–1599.
49. V. Kempter, B. Kirchner, The role of hydrogen atoms in interactions involving imidazolium-based ionic liquids, *J. Mol. Struct.* 972 (2010) 22–34.
50. R. L. Gardas, J. A. P. Coutinho, A group contribution method for viscosity estimation of ionic liquids, *Fluid Phase Equilib.* 266 (2008) 195–201.
51. S. Fendt, S. Padmanabhan, H. W. Blanch, J. M. Prausnitz, Viscosities of Acetate or Chloride-Based Ionic Liquids and Some of their Mixtures with Water or Other Common Solvents, *J. Chem. Eng. Data.* 56 (2011) 31–34.
52. Z. B. Zhou, H. Matsumoto, K. Tatsumi, Low-Melting, Low-Viscous, Hydrophobic Ionic Liquids: Aliphatic Quaternary Ammonium Salts with Perfluoroalkyltrifluoroborates, *Chem. Eur. J.* 11 (2005) 752–766.
53. K. Tsunashima, M. Sugiya, Physical and electrochemical properties of low-viscosity phosphonium ionic liquids as potential electrolytes, *Electrochem. Commun.* 9 (2007) 2353–2358.

54. E. Kuhlmann, S. Himmler, H. Giebelhaus, P. Wasserscheid, Imidazolium dialkylphosphates—a class of versatile, halogen-free and hydrolytically stable ionic liquids, *Green Chem.* 9 (2007) 233–242.
55. S. Fang, Z. Zhang, Y. Jin, L. Yang, S. Hirano, K. Tachibana, S. J. Katayama, New functionalized ionic liquids based on pyrrolidinium and piperidinium cations with two ether groups as electrolytes for lithium battery, *Power Sources*. 196 (2011) 5637–5644.
56. Y. Jin, S. Fang, L. Yang, S. Hirano, K. Tachibana, Functionalized ionic liquids based on guanidinium cations with two ether groups as new electrolytes for lithium battery, *J. Power Sources*. 196 (2011) 10658–10666.
57. S. Fang, Y. Jin, L. Yang, S. Hirano, K. Tachibana, S. Katayama, Functionalized ionic liquids based on quaternary ammonium cations with three or four ether groups as new electrolytes for lithium battery, *Electrochim. Acta.* 56 (2011) 4663–4671.
58. Z. Chen, S. Liu, Z. Li, Q. Zhang, Y. Deng, Dialkoxyl functionalized quaternary ammonium ionic liquids as potential electrolytes and cellulose solvents, *New J. Chem.* 35 (2011) 1596–1606.
59. G. D. Smith, O. Borodin, L. Li, H. Kim, Q. Liu, J. E. Bara, D. L. Gin, R. Nobel, A comparison of ether and alkyl derivatized imidazolium based room temperature ionic liquids: a molecular dynamics simulation study, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6301–6312.
60. R. A. O'Brien, A. Mirjafari, V. Jajam, E. N. Capley, A. C. Stenson, K. N. West, J. H. J. Davis, Functionalized ionic liquids with highly polar polyhydroxylated appendages and their rapid synthesis via thiol-ene click chemistry, *Tetrahed. Lett.* 52 (2011) 5173–5175.
61. T. Y. Wu, S. G. Su, K. F. Lin, Y. C. Lin, H. P. Wang, M. W. Lin, S. T. Gung, I. W. Sun, Voltammetric and physicochemical characterization of hydroxyl- and ether-functionalized onium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide ionic liquids, *Electrochim. Acta.* 56 (2011) 7278–7287.
62. H. S. Schrekker, D. O. Silva, M. A. Gelesky, M. P. Stracke, C. M. L. Schrekker, R. S. Gonçalves, J. Dupont, Preparation, cation-anion interactions and physicochemical properties of ether-functionalized ionic liquids, *J. Braz. Chem. Soc.* 19 (2008) 426–433.
63. Z. B. Zhou, H. Matsumoto, K. Tatsumi, Low-Melting, Low-Viscous, Hydrophobic Ionic Liquids: 1-Alkyl(Alkyl Ether)-3-methylimidazolium Perfluoroalkyltrifluoroborate, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 6581–6591.
64. T. Sato, G. Masuda, K. Takagi, Electrochemical properties of novel ionic liquids for electric double layer capacitor applications, *Electrochim. Acta.* 49 (2004) 3603–3611.

65. J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wasserscheid, P.; Welton, T., editors. Vol. 1. Weinheim: Wiley-VCH, (2008) 57-72.
66. H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M. A. B. H. Susan, M. Watanabe, Physicochemical properties and structures of room temperature ionic liquids. 1. Variation of anionic species, *J. Phys. Chem. B.* 108 (2004) 16593–16600.
67. H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M. A. B. H. Susan, M. Watanabe, Physicochemical properties and structures of room temperature ionic liquids. 2. Variation of alkyl chain length in imidazolium cation, *J. Phys. Chem. B.* 109 (2005) 6103– 6110.
68. Z. B. Zhou, H. Matsumoto, K. Tatsumi, Cyclic Quaternary Ammonium Ionic Liquids with Perfluoroalkyltrifluoroborates: Synthesis, Characterization, and Properties, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 2196–2212.
69. Z. B. Zhou, H. Matsumoto, K. Tatsumi, Low-melting, low-viscous, hydrophobic ionic liquids: N-Alkyl (alkyl ether)-N-methylpyrrolidinium perfluoroethyltrifluoroborate, *Chem. Lett.* 33 (2004) 1636–1637.
70. J. E. Gordon, Fused Organic Salts. III.<sup>1a</sup> Chemical Stability of Molten Tetra-n-alkylammonium Salts. Medium Effects on Thermal  $R_4N^+X^-$  Decomposition.  $RBr + I^- = RI + Br^-$  Equilibrium Constant in Fused Salt Medium, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2760–2763.
71. W. H. Awad, J. W. Gilman, M. Nyden, R. H. J. Harris, T. E. Sutto, J. Callahan, P. C. Trulove, H. C. DeLong, D. M. Fox, Thermal degradation studies of alkyl-imidazolium salts and their application in nanocomposites, *Thermochim. Acta.* 409 (2004) 3–11.
72. S. Sowmiah, V. Srinivasadesikan, M. C. Tseng, Y. H. Chu, On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids, *Molecules.* 14 (2009) 3780–3813.
73. M. J. Monteiro, F. F. Camilo, M. C. C. Ribeiro, R. M. Torresi, Ether-Bond-Containing Ionic Liquids and the Relevance of the Ether Bond Position to Transport Properties, *J. Phys. Chem. B.* 114 (2010) 12488–12494.
74. S. Fang, L. Yang, J. Wang, M. Li, K. Tachibana, K. Kamijima, Ionic liquids based on functionalized guanidinium cations and TFSI anion as potential electrolytes, *Electrochim. Acta.* 54 (2009) 4269– 4273.
75. S. Fang, L. Yang, C. Wei, C. Jiang, K. Tachibana, K. Kamijima, Ionic liquids based on functionalized guanidinium cations and TFSI anion as potential electrolytes, *Electrochim. Acta.* 54 (2009) 1752– 1756.
76. S. Luo, S. Zhang, Y. Wang, A. Xia, G. Zhang, X. Du, D. Xu, Complexes of Ionic Liquids with Poly(ethyleneglycol)s, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1888–1891.



77. P. Bonhote, A. P. Dias, A. Michel, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel, Hydrophobic, highly conductive ambient temperature molten salts, *Inorg. Chem.* 35 (1996) 1168–1178.
78. H. Matsumoto, M. Yanagida, K. Tanimoto, M. Nomura, Y. Kitagawa, Y. Miyazaki, Highly conductive room temperature molten salts based on small trimethylammonium cations and bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *Chem. Lett.* 29 (2000) 922–923.
79. H. Matsumoto, H. Sakaebe, K. Tatsumi, Preparation of room temperature ionic liquids based on aliphatic onium cations and asymmetric amide anions and their electrochemical properties as lithium battery electrolyte, *J. Power Sources.* 146 (2005) 45–50.
80. H. B. Han, J. Nie, K. Liu, W. K. Li, W. F. Feng, M. Armand, H. Matsumoto, Z. B. Zhou, Ionic liquids and plastic crystals based on tertiary sulfonium and bis(fluorosulfonyl)imide, *Electrochim. Acta.* 55 (2010) 1221–1226.
81. S. H. Yeon, K. S. Kim, S. Choi, H. Lee, H. S. Kim, H. Kim, Physical and electrochemical properties of 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl imidazolium and N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl morpholinium ionic liquids, *Electrochim. Acta.* 50 (2005) 5399–5407.
82. K. Fumino, T. Peppel, Z. Geppert-Rybczynska, D. H. Zaitsau, J. K. Lehmann, S. P. Verevkin, M. Köckerling, R. Ludwig, The influence of hydrogen bonding on the physical properties of ionic liquids, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 14064–14075.
83. C. Chiappe, C. S. Pomelli, S. Rajamani, Influence of Structural Variations in Cationic and Anionic Moieties on the Polarity of Ionic Liquids, *J. Phys. Chem. B.* 115 (2011) 9653–9661.
84. M. M. Huang, Y. Jiang, P. Sasisanker, G. W. Driver, H. Weingartner, Static relative dielectric permittivities of ionic liquids at 25°C, *J. Chem. Eng. Data.* 56 (2011) 1494–1499.
85. H. S. Schrekker, M. P. Stracke, C. M. L. Schrekker, J. Dupont, Ether-Functionalized Imidazolium Hexafluorophosphate Ionic Liquids for Improved Water Miscibilities, *Ind. Eng. Chem. Res.* 46 (2007) 7389–7392.
86. J. Dupont, On the solid, liquid and solution structural organization of imidazolium ionic liquid, *J. Braz. Chem. Soc.* 15 (2004) 341–350.
87. T. Hombourger, L. Gouzien, P. Mikitenko, P. Bofils, Solvent Extraction in the Oil, editor: J. P. Wauquier, Petroleum Refining: 2. Separation Processes, Editions Technip, Paris, (2000) 359–456.
88. A. Arce, M. J. Early, H. Rodríguez, K. R. Seddon, A. Soto, 1-Ethyl-3-methylimidazolium bis{(trifluoromethyl)sulfonyl}amide as solvent for the separation of

aromatic and aliphatic hydrocarbons by liquid extraction-extension to C7 and C8 fractions, *Green Chem.* 10 (2008) 1294–1300.

89. G. W. Meindersma, A. Podt, A. B. de Haan, Selection of ionic liquids for the extraction of aromatic/aliphatic mixtures, *Fuel Process. Technol.* 87 (2005) 59–70.

90. K. R. Seddon, N. V. Plechkova, Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 123–150.

91. S. I. Abu-Eishah, Ionic Liquids Recycling for Reuse in Ionic Liquids—Classes and Properties InTech: Croatia, (2011) 239–272.

92. M. Ebrahimi, A. N. Ahmadi, A. A. Safekordi, F. Fateminasab, A. Mehdizadeh, Liquid-Liquid Equilibrium Data for {Heptane + Aromatics + 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methylimidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ([hemim][NTf<sub>2</sub>])} Ternary Systems, *J. Chem. Eng. Data* 59 (2014) 197–204.

93. X. Hu, J. Yu, H. Liu, Liquid-Liquid Equilibria of the System 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate or 1-(2-Hydroxyethyl)-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate+Water+1-Butanol at 293 K, *J. Chem. Eng. Data* 51 (2006) 691–695.

94. H. Zhao, J. E. Holladay, H. Brown, Z. C. Zhang, Metal chlorides in ionic liquid solvents convert sugars to 5-hydroxymethylfurfural, *Science* 316 (2007) 1597–1600.

95. Y. Qu, C. Huang, Y. Song, J. Zhang, B. Chen, Efficient dehydration of glucose to 5-hydroxymethylfurfural catalyzed by the ionic liquid, 1-hydroxyethyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate, *Biores. Tech.* 121 (2012) 462–466.

96. A. H. Jalil, A. Mehdizadeh, M. Shokouhi, H. Sakhaeinia, V. Taghikhani, Solubility of CO<sub>2</sub> in 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium ionic liquids with different anions, *J. Chem. Thermodyn.* 42 (2010) 787–791.

97. H. Sakhaeinia, V. Taghikhani, A. H. Jalili, A. Mehdizadeh, A. A. Safekordi, Solubility of H<sub>2</sub>S in 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium ionic liquids with different anions, *Fluid Phase. Equilib.* 298 (2010) 303–309.

98. M. Shokouhi, M. Adibi, A. H. Jalili, M. Hosseini-Jenab, A. Mehdizadeh, Solubility and diffusion of H<sub>2</sub>S and CO<sub>2</sub> in the ionic liquid 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, *J. Chem. Eng. Data.* 55 (2010) 1663–1668.

99. Q. Huang, Y. Li, X. Jin, D. Zhao, G. Z. Chen, Chloride ion enhanced thermal stability of carbon dioxide captured by monoethanolamine in hydroxyl imidazolium based ionic liquids, *Energy Environ. Sci.* 4 (2011) 2125–2133.

100. K. S. Kim, D. Demberelnyamba, S. H. Yeon, S. Choi, J. H. Cha, H. Lee, Size-controlled electrochemical synthesis of palladium nanoparticles using morpholinium ionic liquid, *Korean J. Chem. Eng.* 24 (2007) 1089–1094.
101. N. Toshima, T. Yonezawa, Bimetallic nanoparticles-novel materials for chemical and physical applications, *New J. Chem.* 22 (1998) 1179–1201.
102. S. Choi, K. S. Kim, S. H. Yeon, J. H. Cha, H. Lee, C. J. Kim, I. D. Yoo, Fabrication of silver nanoparticles via self-regulated reduction by 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, *Korean J. Chem. Eng.* 24 (2007) 856–859.
103. X. Hou, F. Zhou, Y. Sun, W. Liu, Ultrasound-assisted synthesis of dendritic ZnO nanostructure in ionic liquid, *Mater. Lett.* 61 (2007) 1789–1792.
104. X. Yang, N. Yan, Z. Fei, M. R. Crespo-Quesada, G. Laurenczy, L. Kiwi-Minsker, Y. Kou, Y. Li, P. J. Dyson, Biphasic Hydrogenation over PVP Stabilized Rh Nanoparticles in Hydroxyl Functionalized Ionic Liquids, *Inorg. Chem.* 47 (2008) 7444–7446.
105. Z. Ma, J. Yu, S. Dai, Preparation of Inorganic Materials Using Ionic Liquids, *Adv. Mater.* 22 (2010) 261–285.
106. J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, Anti-microbial activities of ionic liquids, *Green Chem.* 5 (2003) 52–56.
107. D. Demberelnyamba, K. S. Kim, S. Choi, S. Y. Park, H. Lee, C. J. Kim, I. D. Yoo, Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidino-nium salts, *Bioorg. Medic. Chem.* 12 (2004) 853–857.
108. T. P. T. Pham, C. W. Cho, Y. S. Yun, Environmental fate and toxicity of ionic liquids: a review, *Water Res.* 44 (2010) 352–372.
109. M. I. Hossain, M. El-Harbawi, Y. A. Noaman, M. A. B. Bustam, N. B. M. Alitheen, N. A. Affandi, G. Hefter, C. Y. Yin, Synthesis and anti-microbial activity of hydroxylammonium ionic liquids, *Chemosphere* 84 (2011) 101–104.
110. M. I. Hossain, M. El-Harbawi, N. B. M. Alitheen, Y. A. Noaman, J. M. Lévêque, C. Y. Yin, Synthesis and anti-microbial potencies of 1-(2-hydroxyethyl)-3-alkyl-imidazolium chloride ionic liquids: microbial viabilities at different ionic liquids concentrations, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 87 (2013) 65–69.
111. I. Dinares, C. G. de Miguel, A. Ibanez, N. Mesquida, E. Alcalde, Cholinium-based ionic liquids with pharmaceutically active anions, *Green Chem.* 11 (2009) 1507-1510.
112. A. P. Abbott, D. L. Davies, Ionic liquids prepared as low melting salts and compounds of quaternary ammonium halides with metal halides, *World Pat.*, WO 0056700 (2000)

113. P. Nockeman, B. Tgijis, K. Driesen, C. Janssen, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, S. Kossman, B. Kirchner, K. Binnemans, Choline Saccharinate and Choline Acesulfamate: Ionic Liquids with low Toxicities, *J. Phys. Chem. B.* 111 (2007) 5254-5263.
114. R. Klein, G. J. T. Tiddy, E. Maurer, D. Touraud, J. Esquena, O. Tache, W. Kunz, Aqueous phase behaviour of choline carboxylate surfactants-exceptional variety and extent of cubic phases, *Soft Matter.* 7 (2011) 6973-6983.
115. M. Vraneš, A. Tot, S. Papović, J. Panić, S. Gadžurić, Is choline kosmotrope or chaotrope, *J. Chem. Thermodyn.* 124 (2018) 65-73.
116. S. De Santis, G. Masci, F. Casciotta, R. Caminiti, E. Scarpellini, M. Campetella, L. Gontrani, Cholinium-amino acid based ionic liquids: a new method of synthesis and physico-chemical characterization, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 20687-20698.
117. S. Richard, E. Lorz, Process for the preparation of choline salicylate., *Patent US3141035 A.*, 1964.
118. J. G. Huddleston, A. E. Visser, W. M. Reichert, H. D. Willauer, G. A. Broker, R. D. Rogers, Characterization and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation, *Green Chem.* 3 (2001) 156-164.
119. A. Schmid, A. Kollmer, R. G. Mathys, B. Withot, Development toward large-scale bacterial bioprocesses in the presence of bulk amounts of organic solvents, *Extremophiles* 2 (1998) 249-256.
120. M. Cvjetko Bubalo, K. Hanousek, K. Radošević, V. Gaurina Srček, T. Jakovljević, R. I. Redovniković, Imidiazolium based ionic liquids: Effects of different anions and alkyl chains lengths on the barley seedlings, *Ecotox. Environ. Saf.* 101 (2014) 116-123.
121. B. Peric, E. Martí, J. Sierra, R. Cruañas, M. Iglesias, M. A. Garau, Terrestrial ecotoxicity of short aliphatic protic ionic liquids, *Environ. Toxicol. Chem.* 30 (2011) 2802-2809.
122. X. Wang, C. A. Ohlin, Q. Lu, Z. Fei, J. Hu, P. J. Dyson, Cytotoxicity of ionic liquids and precursor compounds towards human cell line HeLa, *Green Chem.* 9 (2007) 1191-1197.
123. P. Liu, Y. Ding, H. Liu, L. Sun, X. Li, J. Wang, Toxic effect of 1-methyl-3-octylimidazolium bromide on the wheat seedlings, *J. Environ. Sci.* 22 (2010) 1974-1979.
124. B. Zhang, X. Li, D. Chen, J. Wang, Effect of 1-octyl-3-methylimidazolium bromide on the antioxidant system of *Lemna minor*, *Protoplasma* 250 (2012) 103-110.
125. M. Matzke, S. Stolte, K. Thiele, T. Juffernholz, J. Arning, J. Ranke, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-

methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery, *Green Chem.* 9 (2007) 1198–1207.

126. M. H. Fatemi, P. Izadiyan, Cytotoxicity estimation of ionic liquids based on their effective structural features, *Chemosphere* 84 (2011) 553–563.

127. M. Petkovic, K. R. Seddon, L. P. Rebelo, C. Silva Pereira, Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 1383–1403.

128. C. Samorí, D. Malferrari, P. Valbonesi, A. Montecavalli, F. Moretti, P. Galletti, G. Sartor, E. Tagliavini, E. Fabbri, A. Pasteris, Introduction of oxygenated side chain into imidazolium ionic liquids: evaluation of the effects at different biological organization levels, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 73 (2010) 1456–1464.

129. S. Stolte, J. Arning, U. Bottin-Weber, A. Muller, W. R. Pitner, U. Welz- Biermann, B. Jastorff, J. Ranke, Effects of different head groups and functionalised side chains on the cytotoxicity of ionic liquids, *Green Chem.* 9 (2007) 760–767.

130. K. M. Docherty, C. F. J. Kulpa, Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids, *Green Chem.* 7 (2005) 185–189.

131. A. Romero, A. Santos, J. Tojo, A. Rodríguez, Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids, *J. Hazard. Mater.* 151 (2008) 268–273.

132. M. T. Garcia, N. Gathergood, P. J. Scammells, Biodegradable ionic liquids Part II. Effect of the anion and toxicology, *Green Chem.* 7 (2005) 9–14.

133. S. P. M. Ventura, A. M. M. Gonçalves, T. Sintra, J. L. Pereira, F. Gonçalves, J. A. P. Coutinho, Designing ionic liquids: The chemical structure role in the toxicity, *Ecotoxicology* 22 (2013) 1–12

134. H. S. Schrekker, R. K. Donato, A. M. Fuentefria, V. Bergamo, L. F. Oliveira, M. M. MacHado, Imidazolium salts as antifungal agents: Activity against emerging yeast pathogens, without human leukocyte toxicity, *Med. Chem. Comm.* 4 (2013) 1457–1459.

135. S. Studzińska, B. Buszewski, Study of toxicity of imidazolium ionic liquids to water cress (*Lepidium sativum* L.), *Anal. Bioanal. Chem.* 393 (2008) 983–990.

136. C. Pretti, C. Chiappe, I. Baldetti, S. Brunini, G. Monni, L. Intorre, Acute toxicity of ionic liquids for three fresh water organisms: *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna* and *Danio rerio*, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 72 (2009) 1170–1176.

137. K. M. Docherty, C. F. J. Kulpa, Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids, *Green Chem.* 7 (2005) 185–189.

138. H. Li, C. Yu, R. Chen, J. Li, J., Li, Novel ionic liquid-type gemini surfactants: synthesis, surface property and antimicrobial activity, colloids and surfaces, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 395 (2012) 116–124.
139. A. Cieniecka-Roslonkiewicz, J. Pernak, J. Kubis-Feder, A. Ramani, A. J. Robertson, K. R. Seddon, Synthesis, anti-microbial activities and anti-electrostatic properties of phosphonium based ionic liquids, *Green Chem.* 7 (2005) 855–862.
140. J. Pernak, J. Rogoza, I. Mirska, Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium chlorides, *Eur. J. Med. Chem.* 36 (2001) 313–320.
141. J. Pernak, J. Kalewska, H. Ksycinska, J. Cybulski, Synthesis and anti-microbial activities of some pyridinium salts with alkoxyethyl hydrophobic group, *Eur. J. Med. Chem.* 36 (2001) 899–907.
142. J. Pernak, P. Chwala, Synthesis and anti-microbial activities of choline-like quaternary ammonium chlorides, *Eur. J. Med. Chem.* 38 (2003) 1035–1042.
143. J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, Anti-microbial activities of ionic liquids, *Green Chem.* 5 (2003) 52–56.
144. J. Pernak, I. Goc, I. Mirska, Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion, *Green Chem.* 6 (2004) 323–329.
145. S. M. Lee, W. J. Chang, A. R. Choi, Y. M. Koo, Influence of ionic liquids on the growth of *Escherichia coli*, *Korean J. Chem. Eng.* 22 (2005) 687–690.
146. O. B. Ghanem, M. Mutalib, M. El-Harbawi, G. Gonfa, C. F. Kait, N. B. M. Alitheen, J. M. Lévêque, Effect of imidazolium-based ionic liquids on bacterial growth inhibition investigated via experimental and QSAR modelling studies, *J. Hazard. Mater.* 297 (2015) 201–203.
147. R. P. Austin, P. Barton, A. M. Davis, C. N. Manners, M. C. Stansfield, The effect of ionic strength on liposome-buffer and 1-octanol-buffer distribution coefficients, *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) 599–607.
148. A. Romero, A. Santos, J. Tojo, A. Rodriguez, Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids, *J. Hazard. Mater.* 151 (2008) 268–273.
149. A. L. Parra, R. S. Yhebra, I. G. Sardiñas, L. I. Buela, Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and estimate of the medium lethal dose (LD50) value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts, *Phytomedicine* 8 (2001) 395.
150. M. Hartl, H. U. Humpf, Toxicity assessment of fumonisins using the brine shrimp (*Artemia salina*) bioassay, *Food Chem. Toxicol.* 38 (2000) 1097.

151. Y. Marcus, Effect of Ions on the Structure of Water: Structure Making and Breaking, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1346–1370.
152. R. Kumar, J. R. Schmidt, J. L. Skinner, Hydrogen bonding definitions and dynamics ionic liquid water, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 204–107.
153. H. Donald, B. Jenkins, Y. Marcus, Viscosity B-Coefficients of Ions, *Solution Chem. Rev.* 95 (1995) 2695–2724.
154. J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, B. M. Messer, R. C. Cohen, R. J. Saykally, Energetics of hydrogen bond network rearrangement in liquid water, *Science* 306 (2004) 851–853.
155. J. D. Smith, C. D. Cappa, B. M. Messer, W. S. Drisdell, R. C. Cohen, R. J. Saykally, Probing the local structure of liquid water by x-ray absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem.* 110 (2006) 20038–20045.
156. P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. A. Naslund, T. K. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. G. M. Pettersson, A. Nilsson, The Structure of the First Coordination Shell in Liquid Water, *A Science* 304 (2004) 995–999.
157. A. Nilsson, P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. A. Naslund, T. K. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. G. M. Pettersson, Comment on "Energetics of Hydrogen Bond Network Rearrangements in Liquid Water", *Science* 308 (2005) 793.
158. U. Bergmann, A. DiCiccio, P. Wernet, E. Principi, P. Glatzel, A. Nilsson, Nearest-neighbor oxygen distances in liquid water and ice observed by X-ray Raman based extended x-ray absorption fine structure, *J. Chem. Phys.* 127 (2007) 174–504.
159. H. Zhao, Are ionic liquids kosmotropic or chaotropic? An evaluation of available thermodynamic parameters for quantifying the ion kosmotropicity of ionic liquids, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 81 (2006) 877–891.
160. G. Némethy, Hydrophobic interactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 6 (1967) 195–206.
161. H. S. Frank, W. Y. Wen, Ion–solvent interaction. Structural aspects of ion–solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure, *Discuss. Faraday Soc.* 24 (1957) 133–140.
162. G. A. Krestov, The thermodynamic characteristics of structural changes in water connected with the hydration of polyatomic and complexes ions, *J. Struct. Chem.* 3(1962) 391–398.
163. M. G. Cacace, E. M. Landau, J. J. Ramsden, The Hofmeister series: salt and solvent effects on interfacial phenomena, *Quart. Rev. Biophys.* 30 (1997) 241–277

164. K. D. Collins, Sticky ions in biological systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995) 5553–5557.
165. R. Wegmüller, F. Tay, C. Zeder, M. Brnić, R. F. Hurrell, Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide, *J. Nutr.* 144 (2014) 132–136.
166. T. S. Banipal, N. Kaur, A. Kaur, M. Gupta, P. K. Banipal, Effect of food preservatives on the hydration properties and taste behavior of amino acids: A volumetric and viscometric approach, *Food Chem.* 181 (2015) 339–346.
167. A. Kumar, R. Rani, B. Saini, R. K. Bamezai, Thermophysical properties and taste behavior of L-serine/L-valine in aqueous glucose, sucrose and lactose solutions at different temperatures, *J. Mol. Liq.* 241 (2017) 237–245.
168. D. K. Mishra, A. Das, A. Kamath, B. Sinha, Solution thermodynamics and taste behaviour of nicotinic acid in aqueous sodium gluconate solutions: A volumetric and rheological perspective, *J. Mol. Liq.* 230 (2017) 662–666.
169. H. Kumar, I. Behal, Thermodynamics of (solute + solute) and (solute + solvent) interactions of homologous series of amino acids with thiamine hydrochloride in aqueous medium at T = (305.15, 310.15, 315.15) K: A volumetric and acoustic approach, *J. Chem. Thermodyn.* 102 (2016) 48–62.
170. D. Rudan-Tasić, C. Klofutar, Volumetric properties of aqueous solutions of some cyclohexylsulfamates at 25.0 °C, *Food Chem.* 84 (2004) 351–357.
171. S. Shamil, G. G. Birch, M. Mathlouthi, M. N. Clifford, Apparent molar volumes and tastes of molecules with more than one sapophore, *Chem. Senses* 12 (1987) 397–409.
172. T. S. Banipal, H. Singh, P. K. Banipal, V. Singh, Volumetric and viscometric studies on L-ascorbic acid, nicotinic acid, thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride in water at temperatures (288.15–318.15) K and at atmospheric pressure, *Thermochim. Acta*, 553 (2013) 31–39.
173. M. Mathlouthi, A. M. Seuvre, Solution properties and the sweet taste of small carbohydrates, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 84 (1988) 2641–2650.
174. G. G. Birch, S. E. Kemp, Apparent specific volumes and tastes of amino acids, *Chem. Senses*, 14 (1989) 249–258.
175. G. G. Birch, S. Parke, R. Siertsema, J. M. Westwell, Specific volumes and sweet taste, *Food Chem.* 56 (1996) 223–230.
176. G. G. Birch, S. Parke, R. Siertsema, J. Westwell, Importance of molar volumes and related parameters in sweet taste chemoreception, *Pure Appl. Chem.* 69 (1997) 685–692.



177. M. Mathlouthi, Relationship between the structure and the properties of carbohydrates in aqueous solutions: solute-solvent interactions and the sweetness of D-fructose, D-glucose and sucrose in solution, *Food Chem.* 13 (1984) 1-16.
178. J. Barthel, F. Feuerlein, R. Neueder, R. Wachter, Calibration of conductance cells at various temperatures, *J. Solution Chem.* 9 (1980) 209-219.
179. M. Bešter-Rogač, A. Stopa, J. Hunger, G. Hefter, R. Buchner, Association of ionic liquids in solution: a combined dielectric and conductivity study of [bmim][Cl] in water and in acetonitrile, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 17588-17598.
180. R. Abrol, J. Tan, H. Hui, W. A. Goddard III, S. J. Pandol, Structural basis for a bitter taste receptor activation and its potential role in targeting diabetes, *Funct. Food Health Dis.* 5 (2015) 117-125.
181. G. S. Fulcher, Analysis of recent measurements of the viscosity of glasses, *J. Am. Ceram. Soc.* 8 (1925) 339-355
182. D. R. MacFarlane, M. Forsyth, E. I. Izgorodina, A. P. Abbott, G. Annat, K. Fraser, On the concept of ionicity in ionic liquids, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11 (2009) 4962-4967.
183. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104, 1–19.
184. E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. Yang, Revealing noncovalent interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506.
185. S. F. Boys, F. D. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Mol. Phys.* 19 (1970) 553–566.
186. Q. P. Liu, X. D. Hou, N. Li, M. H. Zong, Ionic liquids from renewable biomaterials: synthesis, characterization and application in the pretreatment of biomass, *Green Chem.* 14 (2012) 304-307.
187. J. N. Canongia Lopes, J. Deschamps, A. A. H. Pádua, Modeling ionic liquids using a systematic all-atom force field, *J. Phys. Chem. B*, 108 (2004) 2038-2047.
188. D. O. Masson, XXVIII. Solute molecular volumes in relation to solvation and ionization. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8 (1929) 218–235.
189. Y. Marcus, Thermodynamics of solvation of ions at 298,15 K. *J. Chem. Soc. Far. Trans.* 89 (1993) 713–718.

190. L. G. Hepler, Thermal expansion and structure in water and aqueous solutions, *Can. J. Chem.* 47 (1969) 4613–4617.
191. Y. Marcus, Effect of ions on the structure of water: Structure making and breaking, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1346–1370.
192. G. Jones, M. Dole The viscosity of aqueous solutions of strong electrolytes with special reference to barium chloride, *J. Am. Chem. Soc.* 51 (1929) 2950–2964.
193. D. G. Thomas, Transport characteristics of suspension: VIII. A note on the viscosity of Newtonian suspensions of uniform spherical particles, *J. Colloid Sci.* 20 (1965) 267–277.
194. H. Shekaari, S. S. Mousavi, Conductometric studies of aqueous ionic liquids, 1-alkyl-3-methylimidazolium halide, solutions at  $T = 298.15\text{--}328.15\text{ K}$ , *Fluid Phase Equil.* 286 (2009) 120–126
195. T. L. Greaves, C. J. Drummond, Protic Ionic Liquids: Evolving Structure–Property Relationships and Expanding Applications, *Chem. Rev.* 115 (2015) 11379–11448
196. A. Romero, A. Santos, J. Tojo, A. Rodríguez, Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids, *J. Hazard. Mater.* 151 (2008) 268–273.
197. M. Matzke, S. Stolte, K. Thiele, T. Juffernholz, J. Arning, J. Ranke, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery, *Green Chem.* 9 (2007) 1198–1207.
198. M. T. Garcia, N. Gathergood, P. J. Scammells, Biodegradable ionic liquids Part II. Effect of the anion and toxicology, *Green Chem.* 7 (2005) 9–14.
199. M. Kumar, N. Trivedi, C. R. Reddy, B. Jha, Toxic effects of imidazolium ionic liquids on the green seaweed *Ulva lactuca*: oxidative stress and DNA damage, *Chem. Res. Toxicol.* 24 (2011) 1882–1890.
200. T. Liu, L. Zhu, J. Wang, J. Wang, J. Zhang, X. Sun, C. Zhang, Biochemical toxicity and DNA damage of imidazolium-based ionic liquid with different anions in soil on *Vicia faba* seedlings, *Sci. Rep.* 5 (2015) 18444.
201. H. Liu, S. Zhang, X. Hu, C. Chen, Phytotoxicity and oxidative stress effect of 1-octyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid on rice seedlings, *Environ. Pollut.* 181 (2013) 242–249.
202. M. Matzke, S. Stolte, K. Thiele, T. Juffernholz, J. Arning, J., Ranke, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery, *Green Chem.* 9 (2007) 1198–1207.

203. M. Matzke, S. Stolte, J. Arning, U. Uebers, J. Filser, Imidazolium based ionic liquids in soils: Effects of the side chain length on wheat (*Triticumaestivum*) and cress(*Lepidium sativum*) as affected by different clays and organic matter, *Green Chem.* 10 (2008) 584–591.
204. M. Matzke, S. Stolte, J. Arning, U. Uebers, J. Filser, Ionic liquids in soils: effects of different anion species of imidazolium based ionic liquids on wheat (*Triticumaestivum*) as affected by different clay minerals and clay concentrations, *Ecotoxicology* 18 (2009) 197–203.
205. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.* 113 (2009) 6378–6396.
206. B. Peric, E. Martí, J. Sierra, R. Cruañas, M. Iglesias, M. A. Garau, Terrestrial ecotoxicity of short aliphatic protic ionic liquids, *Environ. Toxicol. Chem.* 30 (2011) 2802–2809.
207. B. Peric, J. Sierra, E. Martí, R. Cruañas, M. A. Garau, Quantitative structure–activity relationship (QSAR) prediction of (eco)toxicity of short aliphatic protic ionic liquids, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 115 (2015) 257–262.
208. J. Pernak, I. Goc, I. Mirska, Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion, *Green Chem.* 6 (2004) 323–329.
209. M. Petkovic, K. R. Seddon, L. P. Rebelo, C. Silva Pereira, Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 1383–1403.
210. N. V. Plechkova, K. R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 123–150.
211. K. Radošević, M. Cvjetko, N. Kopjar, R. Novak, J. Dumić, V. Gaurina Srček, In vitro cytotoxicity assessment of imidazolium ionic liquids: biological effects in fish Channel Catfish Ovary(CCO) cell line, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 92 (2013) 112–118.
212. J. Ranke, S. Stolte, R. Stormann, J. Arning, B. Jastorff, Design of sustainable chemical products – The example of ionic liquids, *Chem. Rev.* 107 (2007) 2183–2206.

## 8 PRILOG

**Tabela P1.** Gustine ( $d$ ), prividne molarne zapremine ( $V_\phi$ ) i parcijalne molarne zapremine jonske tečnosti ( $V_2$ ) i vode ( $V_1$ ), na različitim temperaturama i molalitetima za vodene rastvore jonskih tečnosti, pri pritisku  $p = 0,1$  MPa.

$m /$ (mol·kg <sup>-1</sup> )	$d /$ (g·cm <sup>-3</sup> )	$V_1 /$ (cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	$V_2 /$ (cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	$V_\phi /$ (cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )
[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]				
$T = 278,15$ K				
0,00313	1,000071	18,000	152,56	153,73
0,00563	1,000132	18,000	151,40	152,97
0,00813	1,000196	18,000	150,44	152,32
0,01141	1,000282	18,000	149,45	151,68
0,01556	1,000396	18,001	148,33	150,94
0,01831	1,000474	18,001	147,66	150,49
0,02047	1,000537	18,001	147,15	150,14
0,02501	1,000674	18,001	146,10	149,40
$T = 283,15$ K				
0,00313	0,999756	18,006	154,19	155,37
0,00563	0,999814	18,006	152,86	154,44
0,00813	0,999873	18,006	152,07	153,96
0,01141	0,999955	18,006	150,97	153,21
0,01556	1,000063	18,006	149,84	152,46
0,01831	1,000137	18,006	149,16	152,01
0,02047	1,000195	18,007	148,74	151,75
0,02501	1,000326	18,007	147,64	150,97
$T = 288,15$ K				
0,00313	0,999161	18,006	154,19	155,37
0,00563	0,999214	18,006	152,86	154,44
0,00813	0,999270	18,006	152,07	153,96
0,01141	0,999345	18,006	150,97	153,21
0,01556	0,999447	18,006	149,84	152,46
0,01831	0,999518	18,006	149,16	152,01
0,02047	0,999575	18,007	148,74	151,75
0,02501	0,999699	18,007	147,64	150,97
$T = 293,15$ K				
0,00313	0,998266	18,032	157,53	158,78
0,00563	0,998316	18,032	156,17	157,84
0,00813	0,998368	18,033	155,24	157,25
0,01141	0,998440	18,033	154,11	156,49
0,01556	0,998536	18,033	152,91	155,69
0,01831	0,998603	18,033	152,15	155,16
0,02047	0,998654	18,033	151,74	154,93
0,02501	0,998771	18,034	150,64	154,17
$T = 298,15$ K				
0,00313	0,997102	18,053	158,88	160,23
0,00563	0,997151	18,053	157,09	158,90
0,00813	0,997201	18,053	156,09	158,26
0,01141	0,997270	18,054	154,96	157,53
0,01556	0,997364	18,054	153,62	156,62
0,01831	0,997427	18,054	152,94	156,20
0,02047	0,997481	18,054	152,28	155,73

0,02501	0,997589	18,055	151,40	155,21
		$T = 303,15 \text{ K}$		
0,00313	0,995699	18,079	160,05	161,40
0,00563	0,995744	18,079	158,54	160,35
0,00813	0,995792	18,079	157,41	159,59
0,01141	0,995859	18,079	156,12	158,70
0,01556	0,995945	18,079	155,04	158,05
0,01831	0,996008	18,080	154,17	157,44
0,02047	0,996056	18,080	153,70	157,15
0,02501	0,996165	18,080	152,55	156,37
		$T = 308,15 \text{ K}$		
0,00313	0,994086	18,108	161,23	162,61
0,00563	0,994127	18,108	159,99	161,85
0,00813	0,994173	18,108	158,71	160,94
0,01141	0,994234	18,108	157,62	160,26
0,01556	0,994319	18,109	156,23	159,32
0,01831	0,994381	18,109	155,26	158,61
0,02047	0,994426	18,109	154,83	158,37
0,02501	0,994528	18,110	153,78	157,69
		$T = 313,15 \text{ K}$		
0,00313	0,992262	18,141	162,71	164,18
0,00563	0,992301	18,141	161,23	163,20
0,00813	0,992344	18,141	159,96	162,33
0,01141	0,992402	18,142	158,79	161,59
0,01556	0,992483	18,142	157,35	160,62
0,01831	0,992541	18,142	156,42	159,97
0,02047	0,992588	18,143	155,76	159,52
0,02501	0,992685	18,143	154,72	158,88
<hr/> <b>[OHC<sub>3</sub>eIm][Cl]</b> <hr/>				
		$T = 278,15 \text{ K}$		
0,00299	1,000106	18,000	154,55	154,95
0,00563	1,000201	18,000	154,15	154,70
0,00753	1,000271	18,000	153,79	154,42
0,01139	1,000413	18,000	153,36	154,14
0,01440	1,000524	18,000	153,10	153,97
0,02130	1,000782	18,000	152,56	153,62
0,02577	1,000951	18,001	152,24	153,41
0,03529	1,001314	18,001	151,65	153,01
		$T = 283,15 \text{ K}$		
0,00299	0,999791	18,006	156,25	156,66
0,00563	0,999882	18,006	155,77	156,34
0,00753	0,999948	18,006	155,54	156,19
0,01139	1,000084	18,006	155,04	155,84
0,01440	1,000191	18,006	154,71	155,61
0,02130	1,000438	18,006	154,15	155,25
0,02577	1,000601	18,006	153,79	155,00
0,03529	1,000946	18,006	153,29	154,70
		$T = 288,15 \text{ K}$		
0,00299	0,999196	18,016	158,00	158,41
0,00563	0,999283	18,016	157,44	158,01
0,00753	0,999346	18,016	157,20	157,86
0,01139	0,999476	18,016	156,69	157,50
0,01440	0,999578	18,016	156,38	157,29
0,02130	0,999815	18,017	155,78	156,88
0,02577	0,999968	18,017	155,53	156,75

0,03529	1,000299	18,017	154,97	156,40
		$T = 293,15 \text{ K}$		
0,00299	0,998302	18,032	159,39	159,87
0,00563	0,998386	18,032	158,71	159,37
0,00753	0,998447	18,032	158,41	159,17
0,01139	0,998572	18,032	157,91	158,85
0,01440	0,998671	18,033	157,53	158,58
0,02130	0,9989	18,033	156,89	158,17
0,02577	0,999051	18,033	156,50	157,91
0,03529	0,999375	18,033	155,83	157,48
		$T = 298,15 \text{ K}$		
0,00299	0,997138	18,053	160,82	161,36
0,00563	0,997219	18,053	160,02	160,77
0,00753	0,997278	18,053	159,64	160,51
0,01139	0,997399	18,053	159,07	160,14
0,01440	0,997496	18,053	158,58	159,78
0,02130	0,997718	18,054	157,90	159,36
0,02577	0,997865	18,054	157,46	159,07
0,03529	0,998179	18,054	156,77	158,65
		$T = 303,15 \text{ K}$		
0,00299	0,995735	18,079	161,93	162,56
0,00563	0,995812	18,079	161,35	162,21
0,00753	0,995869	18,079	160,91	161,91
0,01139	0,995985	18,079	160,33	161,57
0,01440	0,996079	18,079	159,77	161,15
0,02130	0,996296	18,079	158,90	160,58
0,02577	0,996441	18,080	158,34	160,20
0,03529	0,996755	18,080	157,35	159,52
		$T = 308,15 \text{ K}$		
0,00299	0,994121	18,108	163,46	164,13
0,00563	0,994195	18,108	162,76	163,69
0,00753	0,994250	18,108	162,26	163,34
0,01139	0,994363	18,108	161,53	162,85
0,01440	0,994453	18,108	161,01	162,49
0,02130	0,994662	18,109	160,13	161,94
0,02577	0,994804	18,109	159,48	161,47
0,03529	0,995105	18,109	158,55	160,88
		$T = 313,15 \text{ K}$		
0,00299	0,992297	18,141	164,88	165,75
0,00563	0,992368	18,141	164,02	165,20
0,00753	0,992421	18,141	163,43	164,80
0,01139	0,992530	18,141	162,57	164,25
0,01440	0,992621	18,142	161,69	163,59
0,02130	0,992828	18,142	160,54	162,85
0,02577	0,992968	18,142	159,80	162,34
0,03529	0,993265	18,143	158,73	161,69
$[\text{C}_2\text{OC}_2\text{mlm}][\text{Cl}]$				
$T = 278,15 \text{ K}$				
0,00293	1,000069	18,000	165,81	166,90
0,00514	1,000125	18,000	164,65	166,09
0,00725	1,000180	18,000	163,89	165,60
0,01103	1,000283	18,000	162,64	164,75
0,01351	1,000352	18,001	162,01	164,34
0,01622	1,000429	18,001	161,38	163,94
0,02031	1,000551	18,001	160,36	163,22

0,02856	1,000801	18,002	158,88	162,27
		$T = 283,15 \text{ K}$		
0,00293	0,999755	18,006	167,16	168,31
0,00514	0,999808	18,006	165,98	167,50
0,00725	0,999862	18,006	164,95	166,75
0,01103	0,999961	18,006	163,67	165,89
0,01351	1,000027	18,006	163,04	165,50
0,01622	1,000102	18,006	162,34	165,03
0,02031	1,000217	18,006	161,44	164,45
0,02856	1,000459	18,007	159,87	163,44
		$T = 288,15 \text{ K}$		
0,00293	0,999161	18,016	168,58	169,76
0,00514	0,999211	18,016	167,38	168,95
0,00725	0,999260	18,016	166,64	168,50
0,01103	0,999353	18,017	165,32	167,61
0,01351	0,999418	18,017	164,46	166,99
0,01622	0,999489	18,017	163,76	166,54
0,02031	0,999601	18,017	162,71	165,82
0,02856	0,999832	18,018	161,14	164,82
		$T = 293,15 \text{ K}$		
0,00293	0,998266	18,032	170,29	171,61
0,00514	0,998313	18,032	168,90	170,64
0,00725	0,998361	18,033	167,80	169,87
0,01103	0,998448	18,033	166,54	169,10
0,01351	0,998508	18,033	165,78	168,61
0,01622	0,998578	18,033	164,86	167,97
0,02031	0,998686	18,034	163,71	167,19
0,02856	0,998914	18,034	161,82	165,93
		$T = 298,15 \text{ K}$		
0,00293	0,997102	18,053	171,73	173,16
0,00514	0,997145	18,053	170,50	172,39
0,00725	0,997189	18,053	169,47	171,71
0,01103	0,997273	18,054	167,87	170,64
0,01351	0,997331	18,054	166,98	170,05
0,01622	0,997398	18,054	166,02	169,38
0,02031	0,997503	18,054	164,73	168,50
0,02856	0,997722	18,055	162,77	167,23
		$T = 303,15 \text{ K}$		
0,00293	0,995699	18,079	172,88	174,41
0,00514	0,995741	18,079	171,36	173,39
0,00725	0,995783	18,079	170,36	172,76
0,01103	0,995867	18,079	168,44	171,41
0,01351	0,995922	18,079	167,64	170,93
0,01622	0,995988	18,080	166,61	170,21
0,02031	0,996088	18,080	165,42	169,45
0,02856	0,996308	18,081	163,15	167,93
		$T = 308,15 \text{ K}$		
0,00293	0,994086	18,108	174,08	175,70
0,00514	0,994126	18,108	172,49	174,63
0,00725	0,994166	18,108	171,44	173,99
0,01103	0,994245	18,109	169,61	172,75
0,01351	0,994301	18,109	168,52	172,00
0,01622	0,994366	18,109	167,39	171,20
0,02031	0,994458	18,109	166,43	170,69
0,02856	0,994681	18,111	163,72	168,77

		$T = 313,15 \text{ K}$		
0,00293	0,992262	18,141	175,63	177,38
0,00514	0,992299	18,141	173,98	176,30
0,00725	0,992339	18,141	172,50	175,26
0,01103	0,992415	18,142	170,56	173,96
0,01351	0,992469	18,142	169,42	173,18
0,01622	0,992526	18,142	168,61	172,73
0,02031	0,992622	18,143	167,15	171,76
0,02856	0,992838	18,144	164,38	169,86
$[\text{OHC}_2\text{OC}_2\text{mIm}][\text{Cl}]$				
		$T = 278,15 \text{ K}$		
0,00294	1,000148	18,000	153,71	156,00
0,00521	1,000271	18,000	151,37	154,42
0,00773	1,000412	18,001	149,38	153,09
0,01023	1,000556	18,001	147,74	152,02
0,01543	1,000864	18,001	145,08	150,33
0,01732	1,000982	18,002	144,04	149,61
0,02035	1,001179	18,002	142,31	148,34
0,02511	1,001485	18,003	140,39	147,09
		$T = 283,15 \text{ K}$		
0,00294	0,999834	18,006	155,09	157,40
0,00521	0,999955	18,006	152,52	155,61
0,00773	1,000094	18,006	150,41	154,16
0,01023	1,000236	18,006	148,71	153,02
0,01543	1,000539	18,006	146,03	151,33
0,01732	1,000655	18,007	145,00	150,62
0,02035	1,000845	18,007	143,46	149,55
0,02511	1,001143	18,008	141,63	148,40
		$T = 288,15 \text{ K}$		
0,00294	0,999240	18,006	156,41	158,83
0,00521	0,999359	18,006	153,60	156,82
0,00773	0,999492	18,006	151,86	155,78
0,01023	0,999634	18,006	149,75	154,26
0,01543	0,999930	18,006	147,08	152,62
0,01732	1,000042	18,007	146,14	152,01
0,02035	1,000229	18,007	144,52	150,89
0,02511	1,000536	18,008	142,06	149,13
		$T = 293,15 \text{ K}$		
0,00294	0,998345	18,032	158,15	160,64
0,00521	0,998461	18,033	155,14	158,46
0,00773	0,998593	18,033	153,00	157,04
0,01023	0,998729	18,033	151,18	155,82
0,01543	0,999020	18,034	148,31	154,02
0,01732	0,999131	18,034	147,27	153,32
0,02035	0,999314	18,035	145,65	152,21
		$T = 298,15 \text{ K}$		
0,00294	0,997181	18,053	159,50	162,14
0,00521	0,997293	18,053	156,60	160,13
0,00773	0,997421	18,054	154,43	158,73
0,01023	0,997554	18,054	152,48	157,42
0,01543	0,997843	18,054	149,17	155,24
0,01732	0,997951	18,055	148,16	154,60
0,02035	0,998131	18,055	146,49	153,46
0,02511	0,998426	18,056	143,98	151,73
		$T = 303,15 \text{ K}$		



0,00294	0,995778	18,079	160,59	163,34
0,00521	0,995889	18,079	157,40	161,06
0,00773	0,996015	18,079	155,21	159,67
0,01023	0,996148	18,080	153,04	158,17
0,01543	0,996434	18,080	149,68	155,98
0,01732	0,996541	18,081	148,65	155,32
0,02035	0,996716	18,081	147,11	154,34
0,02511	0,997012	18,082	144,39	152,43
$T = 308,15 \text{ K}$				
0,00294	0,994165	18,108	161,73	164,57
0,00521	0,994274	18,108	158,44	162,22
0,00773	0,994398	18,109	156,16	160,77
0,01023	0,994526	18,109	154,24	159,53
0,01543	0,994813	18,110	150,37	156,87
0,01732	0,994919	18,110	149,30	156,19
0,02035	0,995086	18,111	148,04	155,51
0,02511	0,995385	18,112	144,98	153,27
$T = 313,15 \text{ K}$				
0,00294	0,992341	18,141	163,20	166,17
0,00521	0,992447	18,142	159,84	163,80
0,00773	0,992571	18,142	157,07	161,90
0,01023	0,992696	18,142	155,18	160,73
0,01543	0,992981	18,143	151,04	157,85
0,01732	0,993079	18,143	150,34	157,56
0,02035	0,993250	18,144	148,67	156,50
0,02511	0,993542	18,145	145,70	154,39
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]				
$T = 293,15 \text{ K}$				
0,00540	0,99834	18,033	134,97	137,74
0,00661	0,99837	18,033	134,22	137,29
0,00978	0,99846	18,033	132,17	135,91
0,01304	0,99856	18,033	130,37	134,69
0,01569	0,99865	18,034	129,13	133,86
0,01880	0,99875	18,034	127,71	132,90
0,02189	0,99886	18,035	126,45	132,04
0,02543	0,99898	18,035	125,27	131,29
0,03157	0,99921	18,036	123,32	130,04
$T = 298,15 \text{ K}$				
0,00540	0,99717	18,053	135,88	138,77
0,00661	0,99721	18,054	134,82	138,02
0,00978	0,99730	18,054	132,79	136,68
0,01304	0,99739	18,054	131,08	135,58
0,01569	0,99747	18,055	129,82	134,75
0,01880	0,99757	18,055	128,47	133,87
0,02189	0,99768	18,056	127,11	132,94
0,02543	0,99781	18,056	125,68	131,97
0,03157	0,99804	18,057	123,38	130,39
$T = 303,15 \text{ K}$				
0,00540	0,99577	18,079	136,45	139,49
0,00661	0,99580	18,079	135,45	138,82
0,00978	0,99589	18,079	133,47	137,56
0,01304	0,99598	18,080	131,58	136,31
0,01569	0,99607	18,080	130,09	135,28
0,01880	0,99617	18,081	128,59	134,27
0,02189	0,99627	18,081	127,28	133,41

0,02543	0,99640	18,082	125,81	132,42
0,03157	0,99663	18,083	123,51	130,87
$T = 308,15 \text{ K}$				
0,00540	0,99416	18,108	137,11	140,28
0,00661	0,99419	18,108	136,08	139,59
0,00978	0,99427	18,109	133,89	138,16
0,01304	0,99437	18,109	131,83	136,76
0,01569	0,99445	18,109	130,51	135,92
0,01880	0,99455	18,110	128,86	134,77
0,02189	0,99467	18,110	127,52	133,90
0,02543	0,99478	18,111	125,99	132,87
0,03157	0,99501	18,112	123,62	131,28
$T = 313,15 \text{ K}$				
0,00540	0,99234	18,141	137,76	141,07
0,00661	0,99236	18,142	136,82	140,47
0,00978	0,99245	18,142	134,44	138,89
0,01304	0,99254	18,142	132,26	137,40
0,01569	0,99263	18,143	130,81	136,44
0,01880	0,99273	18,143	129,19	135,36
0,02189	0,99283	18,144	127,76	134,42
0,02543	0,99295	18,145	126,27	133,45
0,03157	0,99318	18,156	123,73	131,72
[Ch][Biot]				
$T = 293,15 \text{ K}$				
0,00550	0,99841	18,048	294,25	294,52
0,01386	0,99872	18,048	293,57	294,00
0,01799	0,99887	18,048	293,57	294,06
0,03813	0,99962	18,048	292,83	293,55
0,05231	1,00015	18,048	292,45	293,28
0,07389	1,00095	18,049	292,06	293,05
0,10560	1,00213	18,050	291,48	292,67
0,15570	1,00399	18,052	290,68	292,13
0,21360	1,00612	18,054	289,91	291,60
0,30550	1,00943	18,059	288,93	290,94
$T = 298,15 \text{ K}$				
0,00550	0,99725	18,069	294,53	294,82
0,01386	0,99755	18,069	294,57	295,03
0,01799	0,99770	18,069	294,40	294,92
0,03813	0,99844	18,069	293,61	294,38
0,05231	0,99896	18,069	293,26	294,16
0,07389	0,99976	18,070	292,70	293,77
0,10560	1,00094	18,071	291,98	293,26
0,15570	1,00279	18,073	291,13	292,69
0,21360	1,00491	18,076	290,32	292,14
0,30550	1,00822	18,081	289,24	291,41
$T = 303,15 \text{ K}$				
0,00550	0,99584	18,094	296,61	297,02
0,01386	0,99614	18,094	295,47	296,12
0,01799	0,99628	18,094	295,67	296,41
0,03813	0,99701	18,095	294,46	295,54
0,05231	0,99753	18,095	293,84	295,11
0,07389	0,99832	18,096	293,17	294,68
0,10560	0,99949	18,097	292,30	294,11
0,15570	1,00135	18,100	291,12	293,32
0,21360	1,00349	18,104	290,03	292,59

0,30550	1,00687	18,111	288,52	291,59
		$T = 308,15 \text{ K}$		
0,00550	0,99422	18,123	298,83	299,29
0,01386	0,99449	18,123	298,75	299,48
0,01799	0,99463	18,124	298,27	299,10
0,03813	0,99531	18,124	297,17	298,37
0,05231	0,99580	18,125	296,48	297,88
0,07389	0,99655	18,126	295,66	297,33
0,10560	0,99766	18,127	294,69	296,69
0,15570	0,99944	18,130	293,33	295,76
0,21360	1,00149	18,134	292,11	294,95
0,30550	1,00476	18,142	290,38	293,78
		$T = 313,15 \text{ K}$		
0,00550	0,99238	18,157	302,95	303,48
0,01386	0,99262	18,157	302,80	303,64
0,01799	0,99275	18,157	302,03	302,99
0,03813	0,99336	18,157	300,96	302,36
0,05231	0,99381	18,158	300,08	301,71
0,07389	0,99449	18,159	299,24	301,18
0,10560	0,99552	18,161	298,01	300,33
0,15570	0,99716	18,164	296,54	299,35
0,21360	0,99909	18,169	295,04	298,34
0,30550	1,00217	18,178	293,07	297,01
		[Ch][Asc]		
		$T = 293,15 \text{ K}$		
0,00407	0,99846	18,052	212,89	216,01
0,00691	0,99865	18,052	210,49	214,55
0,00800	0,99873	18,052	209,05	213,43
0,00918	0,99881	18,052	208,50	213,18
0,01242	0,99904	18,052	206,46	211,91
0,01856	0,99951	18,052	202,12	208,78
0,02018	0,99963	18,052	201,54	208,49
0,02471	0,99998	18,052	199,53	207,21
0,02789	1,00024	18,052	197,90	206,06
		$T = 298,15 \text{ K}$		
0,00407	0,99730	18,073	214,77	218,22
0,00691	0,99749	18,073	211,43	215,93
0,00800	0,99757	18,073	209,80	214,64
0,00918	0,99765	18,073	209,08	214,27
0,01242	0,99788	18,073	206,72	212,76
0,01856	0,99834	18,073	202,57	209,94
0,02018	0,99846	18,073	201,88	209,57
0,02471	0,99881	18,073	199,61	208,12
0,02789	0,99908	18,073	197,48	206,53
		$T = 303,15 \text{ K}$		
0,00407	0,99589	18,099	217,02	220,86
0,00691	0,99608	18,099	212,58	217,58
0,00800	0,99616	18,099	210,71	216,10
0,00918	0,99623	18,099	210,89	216,66
0,01242	0,99646	18,099	207,87	214,59
0,01856	0,99692	18,099	203,03	211,24
0,02018	0,99704	18,099	202,22	210,78
0,02471	0,99739	18,099	199,68	209,15
0,02789	0,99765	18,099	197,76	207,81
		$T = 308,15 \text{ K}$		

0,00407	0,99427	18,128	218,55	222,44
0,00691	0,99445	18,128	215,02	220,09
0,00800	0,99452	18,128	214,10	219,56
0,00918	0,99460	18,128	212,77	218,61
0,01242	0,99483	18,128	209,29	216,09
0,01856	0,99526	18,128	205,65	213,97
0,02018	0,99539	18,128	204,14	212,80
0,02471	0,99573	18,128	201,67	211,26
0,02789	0,99599	18,128	199,52	209,71
$T = 313,15 \text{ K}$				
0,00407	0,99244	18,161	221,52	225,57
0,00691	0,99261	18,161	218,27	223,53
0,00800	0,99268	18,161	216,91	222,58
0,00918	0,99276	18,161	215,21	221,28
0,01242	0,99297	18,161	212,72	219,78
0,01856	0,99341	18,161	207,36	215,98
0,02018	0,99353	18,161	206,19	215,18
0,02471	0,99385	18,161	204,12	214,08
0,02789	0,99409	18,161	202,39	212,97
[Ch][Nicot]				
$T = 293,15 \text{ K}$				
0,00480	0,99837	18,052	191,46	192,36
0,00613	0,99842	18,052	190,90	191,91
0,00781	0,99848	18,052	190,54	191,68
0,00992	0,99856	18,052	190,03	191,32
0,01180	0,99863	18,053	189,55	190,96
0,01436	0,99872	18,053	189,11	190,66
0,01749	0,99884	18,053	188,77	190,48
0,02229	0,99902	18,053	188,17	190,10
0,02726	0,99921	18,053	187,58	189,72
0,03094	0,99935	18,054	187,18	189,46
0,03620	0,99956	18,054	186,57	189,04
$T = 298,15 \text{ K}$				
0,00480	0,99720	18,073	193,09	194,47
0,00613	0,99725	18,073	192,37	193,93
0,00781	0,99731	18,074	191,54	193,31
0,00992	0,99738	18,074	191,05	193,04
0,01180	0,99745	18,074	190,52	192,69
0,01436	0,99755	18,074	189,72	192,12
0,01749	0,99766	18,074	189,06	191,71
0,02229	0,99784	18,074	188,12	191,10
0,02726	0,99803	18,075	187,27	190,57
0,03094	0,99818	18,075	186,46	189,97
0,03620	0,99839	18,075	185,64	189,44
$T = 303,15 \text{ K}$				
0,00480	0,99579	18,099	196,06	198,20
0,00613	0,99583	18,099	194,98	197,40
0,00781	0,99589	18,099	193,98	196,72
0,00992	0,99596	18,099	192,79	195,88
0,01180	0,99602	18,099	192,09	195,45
0,01436	0,99611	18,100	191,07	194,78
0,01749	0,99622	18,100	190,12	194,22
0,02229	0,99640	18,100	188,50	193,12
0,02726	0,99660	18,101	186,78	191,89
0,03094	0,99674	18,101	186,04	191,48

0,03620	0,99696	18,102	184,59	190,48
		$T = 308,15 \text{ K}$		
0,00480	0,99415	18,129	201,62	205,27
0,00613	0,99418	18,129	200,19	204,31
0,00781	0,99423	18,129	198,84	203,50
0,00992	0,99429	18,130	197,24	202,49
0,01180	0,99435	18,130	195,60	201,32
0,01436	0,99444	18,131	193,33	199,64
0,01749	0,99454	18,132	191,87	198,84
0,02229	0,99472	18,134	188,93	196,80
0,02726	0,99492	18,135	186,24	194,94
0,03094	0,99506	18,137	184,93	194,20
0,03620	0,99528	18,139	182,81	192,84
		$T = 313,15 \text{ K}$		
0,00480	0,99227	18,162	211,58	216,44
0,00613	0,99229	18,162	210,14	215,63
0,00781	0,99233	18,162	206,89	213,09
0,00992	0,99237	18,163	205,18	212,17
0,01180	0,99241	18,163	203,61	211,23
0,01436	0,99248	18,164	200,85	209,26
0,01749	0,99257	18,165	198,09	207,37
0,02229	0,99272	18,167	194,92	205,39
0,02726	0,99289	18,169	191,55	203,14
0,03094	0,99303	18,170	189,12	201,46
0,03620	0,99324	18,173	186,02	199,37
		[Ch][Tau]		
		$T = 293,15 \text{ K}$		
0,001691	0,99827	18,032	188,40	190,13
0,002835	0,99832	18,032	186,70	188,95
0,003906	0,99837	18,032	185,47	188,09
0,005340	0,99843	18,033	183,89	186,96
0,008046	0,99856	18,033	181,82	185,50
0,008765	0,99859	18,033	181,42	185,26
0,010984	0,99869	18,033	180,21	184,50
0,014133	0,99885	18,034	178,57	183,44
0,018854	0,99909	18,034	176,30	181,93
0,020132	0,99916	18,034	175,48	181,29
0,023782	0,99936	18,035	173,84	180,15
0,028152	0,99960	18,036	171,97	178,85
		$T = 298,15 \text{ K}$		
0,001691	0,99711	18,053	190,94	192,69
0,002835	0,99716	18,053	189,33	191,59
0,003906	0,99720	18,053	187,68	190,33
0,005340	0,99726	18,053	186,48	189,58
0,008046	0,99738	18,054	184,11	187,92
0,008765	0,99741	18,054	183,63	187,60
0,010984	0,99752	18,054	181,87	186,32
0,014133	0,99766	18,055	180,13	185,17
0,018854	0,99789	18,055	178,24	184,07
0,020132	0,99796	18,055	177,38	183,40
0,023782	0,99815	18,056	175,93	182,47
0,028152	0,99838	18,057	174,28	181,40
		$T = 303,15 \text{ K}$		
0,001691	0,99569	18,079	201,22	203,65
0,002835	0,99573	18,079	198,56	201,71

0,003906	0,99576	18,079	196,67	200,36
0,005340	0,99582	18,079	193,79	198,11
0,008046	0,99592	18,079	190,88	196,03
0,008765	0,99595	18,079	189,92	195,30
0,010984	0,99604	18,080	187,85	193,88
0,014133	0,99617	18,080	185,26	192,09
0,018854	0,99638	18,081	182,32	190,22
0,020132	0,99644	18,082	181,42	189,57
0,023782	0,99662	18,082	179,33	188,19
0,028152	0,99683	18,084	177,34	186,98
$T = 308,15 \text{ K}$				
0,001691	0,99405	18,108	215,60	220,70
0,002835	0,99407	18,108	210,63	217,26
0,003906	0,99410	18,109	206,37	214,12
0,005340	0,99414	18,109	201,83	210,90
0,008046	0,99421	18,110	196,88	208,01
0,008765	0,99424	18,110	195,05	206,66
0,010984	0,99433	18,110	189,90	202,90
0,014133	0,99445	18,112	185,49	200,24
0,018854	0,99467	18,114	178,71	195,74
0,020132	0,99474	18,114	176,75	194,35
0,023782	0,99495	18,116	171,65	190,78
0,028152	0,99519	18,118	167,31	188,98
$T = 313,15 \text{ K}$				
0,001691	0,99222	18,141	227,93	234,31
0,002835	0,99223	18,142	220,39	228,68
0,003906	0,99224	18,142	215,46	225,15
0,005340	0,99226	18,142	210,39	221,72
0,008046	0,99233	18,143	202,53	216,44
0,008765	0,99235	18,143	200,60	215,12
0,010984	0,99242	18,144	195,68	211,93
0,014133	0,99253	18,146	189,31	207,76
0,018854	0,99274	18,149	180,69	201,98
0,020132	0,99280	18,149	178,56	200,57
0,023782	0,99301	18,152	172,29	196,20
0,028152	0,99326	18,155	166,25	191,54

Standardne merne nesigurnosti:  $u(d) = 7,8 \cdot 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ;  $u(m) = 3,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;  $u(T) = 0,015 \text{ K}$ ;  
 $u(V_\phi) = 8,6 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ;  $u(V_1) = 7,2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ;  $u(V_2) = 8,1 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ;  
 Relativne standardne nesigurnosti:  $u_r(p) = 0,015$

**Tabela P2.** Spisak i tip interakcija između liganda i receptora dobijenih iz molekuskog dokinga

<b>Interakcije</b>	<b>Vrsta interakcija</b>
<b>Holinijum</b>	
Tyr 59	Hidrofobna
Ala 60	Hidrofobna
Met 101	Hidrofobna
Thr 102	Van der Waals
Ser 147	Vodonična veza
Cys 148	Hidrofobna
Met 188	Hidrofobna
Ser 189	Van der Waals
Asn 230	Van der Waals
Ala 231	Hidrofobna
Thr 274	Van der Waals
Ser 275	Van der Waals
Ser 316	Van der Waals
Cys 317	Hidrofobna
<b>Biotinat</b>	
Ala N:101	Hidrofobna
Pro N:102	Hidrofobna
Phe N:103	Vodonična veza
Thr N:104	Van der Waals
Asn B: 230	Van der Waals
Lys A:233	Elektrostatičke
Gln A:236	Vodonična veza
Asp B:246	Van der Waals
Ile B:270	Hidrofobna
Cys B:271	Hidrofobna
Gly B:272	Van der Waals
Thr B:274	Van der Waals
Arg A:280	Van der Waals
Trp A:281	Hidrofobna
Asp B:290	Van der Waals
Arg B:314	Vodonična veza i elektrostatičke
<b>Askorbat</b>	
Pro N:100	Hidrofobna
Ala N:101	Hidrofobna
Thr N:104	Van der Waals
Asp N:106	Vodonična veza
Phe N:108	Hidrofobna
Asn B:230	Van der Waals
Arg A:232	Van der Waals
Lys A:233	Elektrostatička
Gln A:236	Vodonična veza
Asp B:246	Vodonična veza
Gly B:272	Van der Waals
Asn A:279	Van der Waals
Arg A:280	Van der Waals
Trp A:281	Hidrofobna
Asp B:290	Vodonična veza
Arg B:314	Van der Waals
<b>Nikotinat</b>	
Pro N:100	Hidrofobna

Ala N:101	Hidrofobna
Asp N:106	Van der Waals
Phe N:108	Hydrophobic
Asp B:228	Van der Waals
Arg A:232	Van der Waals
Lys A:233	Vodonična veza
Gln A:236	Van der Waals
Asp B:246	Van der Waals
Cys B:271	Hidrofobna
Asn A:279	Vodonična veza
Arg A:280	Van der Waals
Trp A:281	Vodonična veza

---



**Tabela P3.** Viskoznosti ( $\eta$ ) razblaženih vodenih rastvora jonskih tečnosti na različitim temperaturama i molalitetima, pri atmosferskom pritisku,  $p = 0,1$  MPa

$m / (\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1})$	$T / (\text{K})$							
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	$\eta / (\text{mPa} \cdot \text{s})$							
	[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]							
0,0056	1,523	1,310	1,141	1,004	0,892	0,799	0,721	0,654
0,0114	1,528	1,314	1,143	1,007	0,895	0,801	0,723	0,655
0,0144	1,531	1,317	1,146	1,010	0,897	0,803	0,724	0,657
0,0258	1,539	1,323	1,153	1,014	0,902	0,807	0,728	0,661
0,0353	1,545	1,328	1,157	1,018	0,905	0,811	0,730	0,663
0,0411	1,550	1,333	1,160	1,021	0,907	0,813	0,732	0,664
0,0537	1,559	1,341	1,167	1,026	0,911	0,816	0,737	0,670
0,0753	1,576	1,357	1,179	1,036	0,921	0,823	0,743	0,674
0,0900	1,589	1,364	1,186	1,046	0,929	0,830	0,745	0,678
	[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]							
0,0056	1,527	1,313	1,144	1,007	0,894	0,801	0,722	0,655
0,0114	1,533	1,319	1,148	1,011	0,898	0,804	0,725	0,658
0,0156	1,536	1,322	1,152	1,013	0,901	0,806	0,727	0,659
0,0205	1,541	1,325	1,155	1,016	0,904	0,808	0,729	0,661
0,0250	1,547	1,330	1,159	1,020	0,906	0,811	0,731	0,662
0,0350	1,556	1,338	1,165	1,026	0,910	0,815	0,735	0,665
0,0504	1,570	1,350	1,176	1,034	0,918	0,821	0,740	0,671
0,0701	1,589	1,365	1,188	1,044	0,927	0,830	0,748	0,679
0,0901	1,605	1,382	1,201	1,055	0,937	0,839	0,754	0,686
	[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]							
0,0073	1,531	1,317	1,146	1,009	0,897	0,803	0,724	0,657
0,0110	1,535	1,322	1,150	1,013	0,899	0,805	0,726	0,659
0,0162	1,542	1,326	1,153	1,016	0,901	0,807	0,728	0,661
0,0203	1,546	1,330	1,158	1,020	0,905	0,810	0,731	0,663
0,0286	1,556	1,338	1,166	1,025	0,909	0,816	0,733	0,666
0,0394	1,568	1,349	1,173	1,032	0,916	0,820	0,739	0,670
0,0498	1,579	1,357	1,182	1,039	0,921	0,825	0,744	0,673
0,0602	1,590	1,368	1,189	1,046	0,929	0,831	0,747	0,678
0,0761	1,606	1,380	1,200	1,055	0,937	0,839	0,756	0,683
0,0889	1,620	1,390	1,212	1,065	0,945	0,844	0,762	0,688
	[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]							
0,0052	1,531	1,317	1,147	1,010	0,897	0,804	0,725	0,658
0,0102	1,538	1,324	1,153	1,015	0,902	0,807	0,728	0,660
0,0154	1,546	1,330	1,157	1,019	0,905	0,810	0,731	0,663
0,0204	1,554	1,334	1,163	1,023	0,909	0,814	0,735	0,666
0,0251	1,559	1,340	1,168	1,026	0,913	0,817	0,737	0,668
0,0326	1,568	1,348	1,175	1,033	0,917	0,822	0,741	0,671
0,0489	1,587	1,365	1,187	1,045	0,928	0,830	0,748	0,677
0,0673	1,609	1,381	1,203	1,058	0,938	0,841	0,757	0,687

0,0860	1,627	1,397	1,215	1,072	0,950	0,850	0,764	0,694
				[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]				
0,00540				1,015	0,904	0,815	0,738	0,676
0,01304				1,023	0,912	0,826	0,750	0,690
0,01569				1,025	0,914	0,829	0,753	0,694
0,02189				1,029	0,920	0,835	0,760	0,702
0,02543				1,032	0,922	0,838	0,764	0,706
0,03157				1,036	0,926	0,844	0,770	0,713
0,04098				1,041	0,933	0,851	0,778	0,722
0,05284				1,048	0,940	0,860	0,787	0,732
0,07070				1,056	0,949	0,872	0,799	0,746
0,08684				1,063	0,957	0,882	0,809	0,757
				[Ch][Biot]				
0,05231				1,044	0,927	0,829	0,747	0,678
0,07389				1,058	0,939	0,840	0,756	0,686
0,10560				1,079	0,957	0,855	0,770	0,698
0,15570				1,111	0,984	0,879	0,790	0,716
0,21360				1,146	1,014	0,905	0,812	0,735
0,30550				1,200	1,060	0,944	0,846	0,765
				[Ch][Asc]				
0,06123				1,048	0,933	0,838	0,758	0,690
0,07354				1,056	0,940	0,845	0,764	0,696
0,10023				1,072	0,956	0,859	0,778	0,709
0,14632				1,099	0,980	0,882	0,799	0,729
0,21789				1,141	1,018	0,917	0,832	0,760
0,30871				1,192	1,065	0,960	0,872	0,798
				[Ch][Nicot]				
0,04876				1,041	0,928	0,833	0,752	0,685
0,08193				1,065	0,949	0,852	0,769	0,700
0,11234				1,087	0,968	0,869	0,784	0,713
0,15002				1,115	0,992	0,889	0,802	0,729
0,20330				1,153	1,025	0,918	0,827	0,750
0,32355				1,238	1,097	0,980	0,880	0,796
				[Ch][Tau]				
0,00169				1,014	0,904	0,811	0,737	0,675
0,00283				1,017	0,907	0,814	0,742	0,680
0,00391				1,019	0,910	0,817	0,745	0,684
0,00534				1,022	0,913	0,820	0,749	0,688
0,01098				1,028	0,922	0,828	0,760	0,699
0,02378				1,036	0,932	0,839	0,771	0,709
0,03531				1,041	0,939	0,846	0,776	0,715
0,05003				1,046	0,946	0,853	0,781	0,720
0,07643				1,052	0,954	0,861	0,786	0,723
0,09073				1,054	0,958	0,863	0,789	0,724

Relativne standardne merne nesigurnosti:  $u_r(\eta) = 0,05$ ;  $u_r(p) = 0,015$ ;  
 Standardne merne nesigurnosti:  $u(T) = 0,015$  K;  $u(m) = 3,5 \cdot 10^{-4}$  mol·kg<sup>-1</sup>

**Tabela P4.** Molarne provodljivosti vodenih rastvora jonskih tečnosti funkcionalizovanih kiseonikom pri različitim molalitetima i temperaturama, pri atmosferskom pritisku.

$m / (\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1})$	$T / (\text{K})$							
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	$\Lambda / (\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1})$							
	[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]							
0,000228	89,00	102,34	116,33	130,92	146,18	162,06	178,53	195,55
0,000506	87,97	101,00	114,76	129,11	144,06	159,26	173,64	190,27
0,000788	87,33	100,28	113,91	128,11	142,88	158,08	173,10	188,76
0,001114	86,90	99,76	113,27	127,35	142,01	157,17	172,69	188,10
0,001477	86,45	99,22	112,63	126,59	141,07	155,76	170,83	185,62
0,001904	86,03	98,68	112,01	125,88	140,32	155,15	170,15	185,10
0,002396	85,56	98,17	111,41	125,18	139,49	154,19	168,84	184,13
0,002952	85,17	97,67	110,85	124,56	138,77	153,33	167,80	182,82
0,003600	84,90	97,36	110,49	124,09	138,29	152,89	167,88	182,82
0,004338	84,46	96,86	109,83	123,39	137,48	151,81	165,86	181,01
	[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]							
0,000228	88,48	101,64	115,71	130,02	145,08	160,26	175,53	192,55
0,000506	87,91	100,80	114,66	128,91	143,91	159,06	173,74	190,27
0,000788	87,33	100,18	113,91	128,11	142,88	158,08	172,90	188,76
0,001110	86,90	99,71	113,27	127,35	142,01	157,17	171,89	187,50
0,001480	86,45	99,22	112,63	126,59	141,07	156,16	170,83	186,22
0,001900	86,03	98,68	112,01	125,88	140,32	155,15	170,04	185,10
0,002400	85,56	98,17	111,41	125,18	139,49	154,19	168,84	184,13
0,002950	85,17	97,67	110,85	124,56	138,77	153,43	167,95	182,82
0,003600	84,90	97,36	110,49	124,09	138,29	152,59	167,08	182,16
0,004340	84,46	96,86	109,83	123,39	137,48	151,81	165,86	181,01
	[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]							
0,000214	53,70	61,67	70,07	78,81	88,04	97,42	106,81	116,25
0,000470	53,37	61,26	69,60	78,32	87,40	96,64	106,04	115,34
0,000706	53,16	60,98	69,27	77,95	86,98	96,22	105,48	114,81
0,001003	52,93	60,74	68,97	77,54	86,53	95,61	104,76	114,08
0,001350	52,64	60,43	68,63	77,14	86,09	95,14	104,32	113,56
0,001730	52,41	60,16	68,30	76,78	85,62	94,68	103,84	113,10
0,002176	52,20	59,91	68,02	76,46	85,23	94,28	103,43	112,50
0,002710	51,94	59,62	67,68	76,08	84,78	93,71	102,80	111,90
0,003295	51,72	59,36	67,39	75,76	84,43	93,36	102,25	111,35
0,003960	51,48	59,09	67,07	75,37	84,01	92,86	101,58	110,78
	[OHC <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]							
0,000429	53,45	61,29	69,66	78,17	87,09	96,25	105,55	114,92
0,000696	53,22	61,03	69,31	77,86	86,73	95,79	105,03	114,40
0,000993	53,02	60,79	69,00	77,55	86,39	95,42	104,57	113,96
0,001340	52,81	60,52	68,69	77,27	86,07	95,03	104,22	113,47
0,001730	52,61	60,27	68,45	76,91	85,70	94,65	103,71	113,02
0,002281	52,37	60,01	68,10	76,50	85,20	94,16	103,23	112,37

0,002943	52,05	59,68	67,71	76,05	84,71	93,60	102,55	111,74
0,003722	51,75	59,33	67,31	75,59	84,23	93,07	102,03	111,19
0,004651	51,51	59,06	66,99	75,23	83,79	92,60	101,52	110,62
0,005702	51,17	58,68	66,55	74,74	83,24	92,01	100,94	109,90
0,006790	50,88	58,33	66,17	74,30	82,75	91,47	100,40	109,31
[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]								
0,00193				146,11	170,60	193,33	219,39	244,58
0,00321				125,12	146,10	166,64	186,79	207,56
0,00540				119,34	138,73	155,49	174,99	194,76
0,00661				110,79	128,87	144,40	161,45	176,74
0,00998				106,31	124,49	138,82	152,93	168,08
0,01304				97,40	113,54	126,91	137,50	150,63
0,01569				90,07	105,09	116,76	125,84	137,58
0,01880				85,16	98,91	109,39	117,60	128,45
0,02189				80,22	92,83	102,92	111,78	120,46

Relativne merne nesigurnosti:  $u_r(\kappa) = 0,05$ ;  $u_r(p) = 0,015$ ;

Standardne merne nesigurnosti:  $u(T) = 0,015$  K;  $u(m) = 3,5 \cdot 10^{-4}$  mol·kg<sup>-1</sup>

Tabela P5. Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na pšenicu

Parametri*	Koncentracije jonskih tečnosti i soli(mg·L <sup>-1</sup> )		
	10	100	1000
		[BmIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	91,79	100,90	64,98
Procenat dužine korena (%)	77,80	85,16	92,70
Suva masa korena (%)	75,85	100,75	101,94
Suva masa stabla (%)	75,88	99,41	71,12
		[Im][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	100,40	96,51	78,02
Procenat dužine korena (%)	86,79	89,60	74,98
Suva masa korena (%)	84,90	95,91	109,73
Suva masa stabla (%)	87,79	89,28	87,256
		[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	96,35	91,74	88,31
Procenat dužine korena (%)	91,46	95,00	99,21
Suva masa korena (%)	94,22	100,34	117,16
Suva masa stabla (%)	104,38	109,20	113,50
		[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	99,66	96,45	77,35
Procenat dužine korena (%)	106,24	96,96	89,09
Suva masa korena (%)	112,18	111,50	102,24
Suva masa stabla (%)	114,08	110,85	85,47
		[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	99,33	96,51	94,56
Procenat dužine korena (%)	84,43	89,60	76,15
Suva masa korena (%)	92,38	94,16	80,47
Suva masa stabla (%)	93,59	96,60	87,17
		[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	93,37	97,58	94,77
Procenat dužine korena (%)	86,73	87,13	95,00
Suva masa korena (%)	84,28	95,87	105,44
Suva masa stabla (%)	91,36	100,34	107,96
		[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	94,66	93,37	93,59
Procenat dužine korena (%)	95,68	94,32	100,11
Suva masa korena (%)	115,64	107,01	130,07
Suva masa stabla (%)	109,70	102,97	115,82

\*svi rezultati su predstavljeni u odnosu na kontrolu

Tabela P6. Uticaj ispitivanih jonskih tečnosti na ječam

Parametri*	Koncentracije jonskih tečnosti i soli(mg·L <sup>-1</sup> )		
	10	100	1000
		[BmIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	100,07	95,78	68,36
Procenat dužine korena (%)	75,91	82,15	52,78
Suva masa korena (%)	94,12	91,19	53,19
Suva masa stabla (%)	106,15	105,64	69,18
		[Im][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	99,19	83,26	75,59
Procenat dužine korena (%)	92,32	101,54	75,82
Suva masa korena (%)	93,32	101,54	75,82
Suva masa stabla (%)	102,99	85,42	93,92
		[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	93,87	100,46	64,27
Procenat dužine korena (%)	90,60	92,51	39,54
Suva masa korena (%)	85,53	98,39	48,53
Suva masa stabla (%)	80,03	102,19	60,47
		[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	92,42	94,26	71,00
Procenat dužine korena (%)	92,51	102,30	42,80
Suva masa korena (%)	96,52	93,99	57,73
Suva masa stabla (%)	105,15	86,27	76,82
		[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	98,09	100,00	72,98
Procenat dužine korena (%)	105,95	99,04	51,25
Suva masa korena (%)	104,14	90,32	51,26
Suva masa stabla (%)	103,82	96,21	68,70
		[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	94,53	93,01	84,64
Procenat dužine korena (%)	87,12	87,14	47,98
Suva masa korena (%)	13,86	85,46	63,46
Suva masa stabla (%)	93,45	82,50	78,02
		[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
Procenat dužine nadzemnog dela (%)	97,23	94,40	88,53
Procenat dužine korena (%)	84,07	114,47	74,28
Suva masa korena (%)	86,99	91,59	69,26
Suva masa stabla (%)	94,52	97,58	89,95

\*svi rezultati su predstavljeni u odnosu na kontrolu

**Tabela P7.** Uticaj različitih koncentracija jonskih tečnosti na klijavost i svežu masu klijanaca krastavca

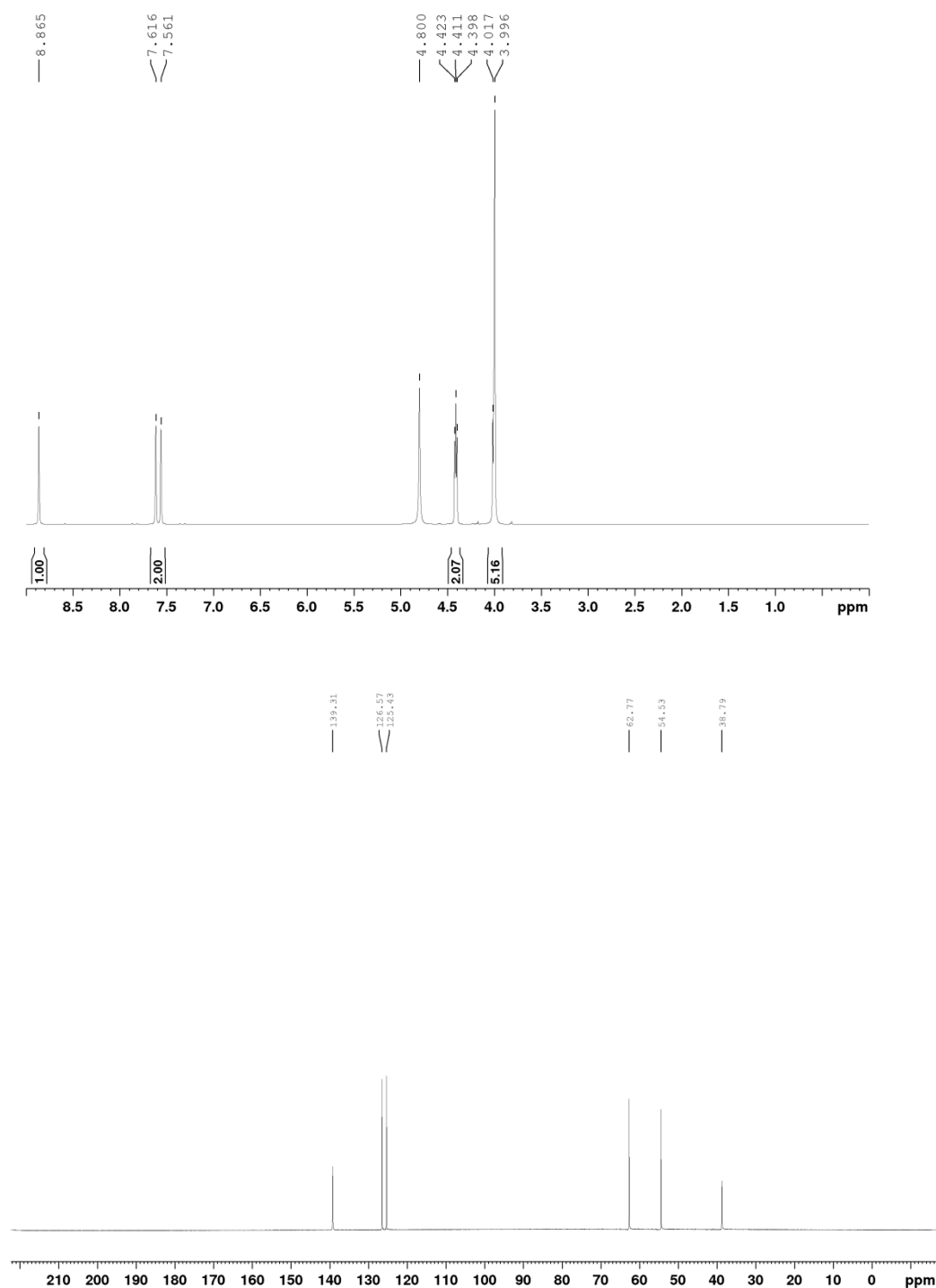
Koncentracija (mg·L <sup>-1</sup> )	Klijavost nakon 24 h (%)*	Masa korena klijanaca nakon 72h (%)*	Masa nadzemnog dela klijanaca nakon 72h (%)*
		[BmIm][Cl]	
10	93,33	95,28	82,08
100	93,33	83,26	106,88
1000	93,33	43,09	55,63
		[Im][Cl]	
10	83,33	79,91	72,10
100	90,00	68,31	88,67
1000	83,33	/	/
		[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	70,00	90,05	96,42
100	110,00	90,37	87,44
1000	100,00	76,94	95,70
		[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	93,33	109,21	95,21
100	110,00	94,30	88,86
1000	103,33	76,99	88,19
		[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	
10	90,00	109,48	96,63
100	86,67	81,23	78,59
1000	76,67	87,44	105,14
		[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	
10	100,00	76,53	84,90
100	106,67	102,14	107,32
1000	103,33	72,84	116,89
		[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	110,00	97,00	97,47
100	106,67	85,06	88,28
1000	83,33	86,62	103,10

\*svi rezultati su predstavljeni u odnosu na kontrolu

**Tabela P8.** Uticaj različitih koncentracija JT na svežu masu biljaka krastavca

Koncentracija (mg·L <sup>-1</sup> )	sveža masa (% odgovarajućih kontrola)		
	Koren	stablo	listovi
		[BmIm][Cl]	
10	63,89	80,37	68,30
100	62,73	69,13	57,65
		[Im][Cl]	
10	112,73	100,90	98,67
100	63,14	49,42	56,11
		[C <sub>1</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	71,88	67,44	58,95
100	59,65	57,10	46,41
		[C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	95,84	74,84	83,41
100	80,53	65,07	63,11
		[OHC <sub>3</sub> mIm][Cl]	
10	33,36	41,68	28,86
100	53,49	66,00	61,07
		[OHC <sub>3</sub> eIm][Cl]	
10	48,00	46,17	38,64
100	69,38	64,45	49,70
		[OHC <sub>2</sub> mIm][Cl]	
10	95,01	84,04	84,44
100	152,91	140,19	136,81

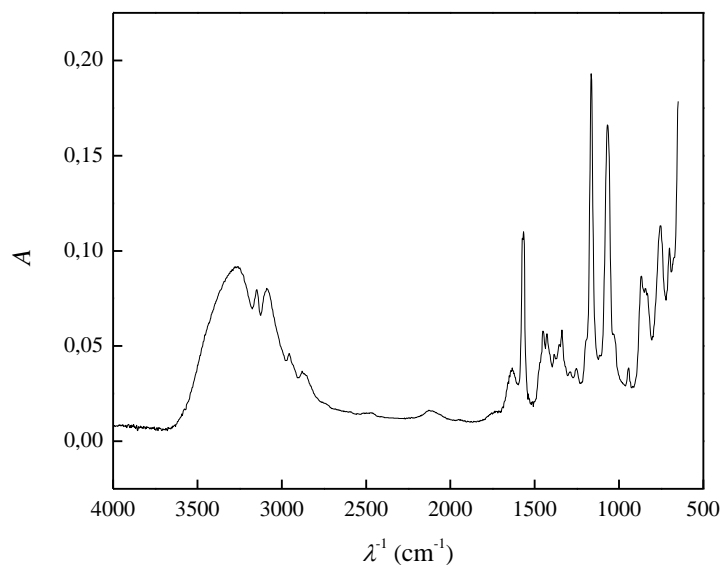




Slika P1.  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[C_2OHmim][Cl]$

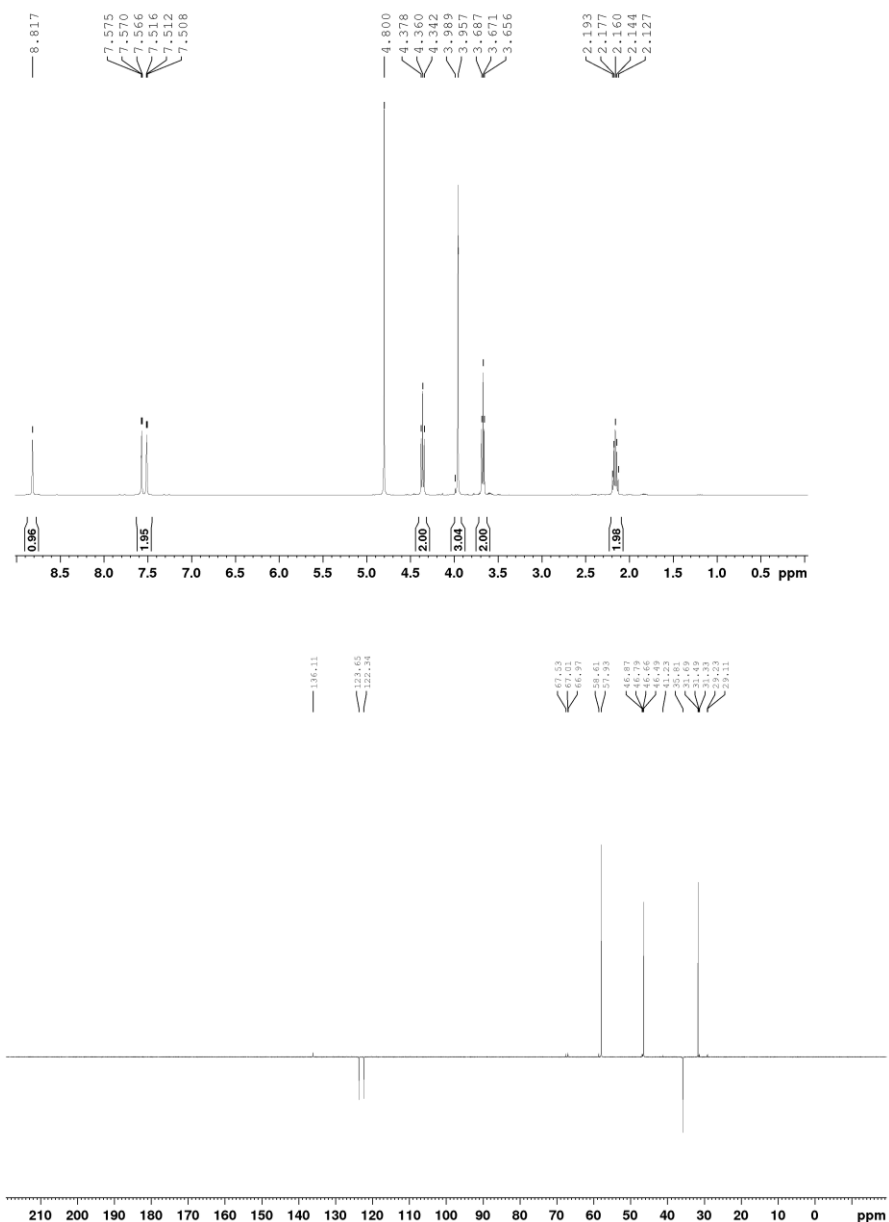
$^1H$ NMR (D<sub>2</sub>O): 4,00 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,01 (*t*, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,41 (*t*, 2H,  $J = 4,8$  NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 7,56 i 7,62 (2*xs*, 2H, H-4 i H-5); 8,86 (*s*, 1H, H-2)

$^{13}C$  NMR (D<sub>2</sub>O): 38,79 (CH<sub>3</sub>); 54,53 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 62,77 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 125,43 i 126,57 (C-4 i C-5); 139,31 (*d*, C-2),



**Slika P2.** IC spektar [C<sub>2</sub>OHmim][Cl]

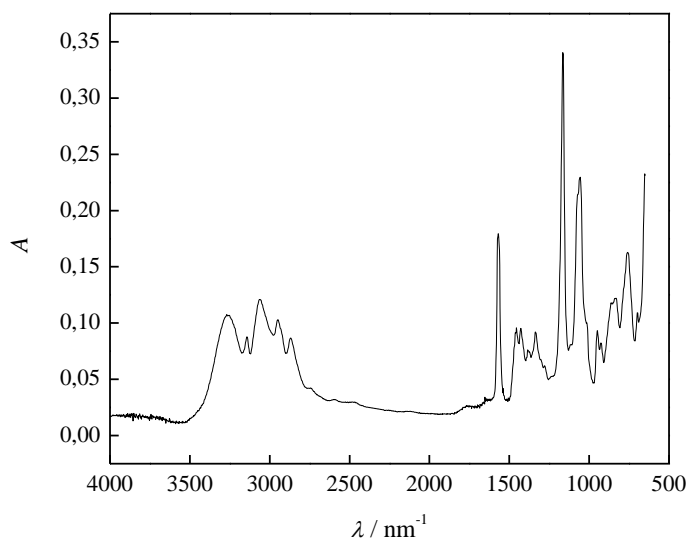
3260 (istezanje OH grupe); 3148 (simetrično istezanje v HC((4)C(5)H); 3083 (simetrično istezanje v HC(2); 2956 (asimetrično istezanje v CH<sub>3</sub>); 2881 (simetrično istezanje v CH<sub>3</sub>); 1565 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1164 (skeletne vibracije imidazolovog prstena).



**Slika P3.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [ $\text{C}_3\text{OHmim}$ ] [ $\text{Cl}$ ]

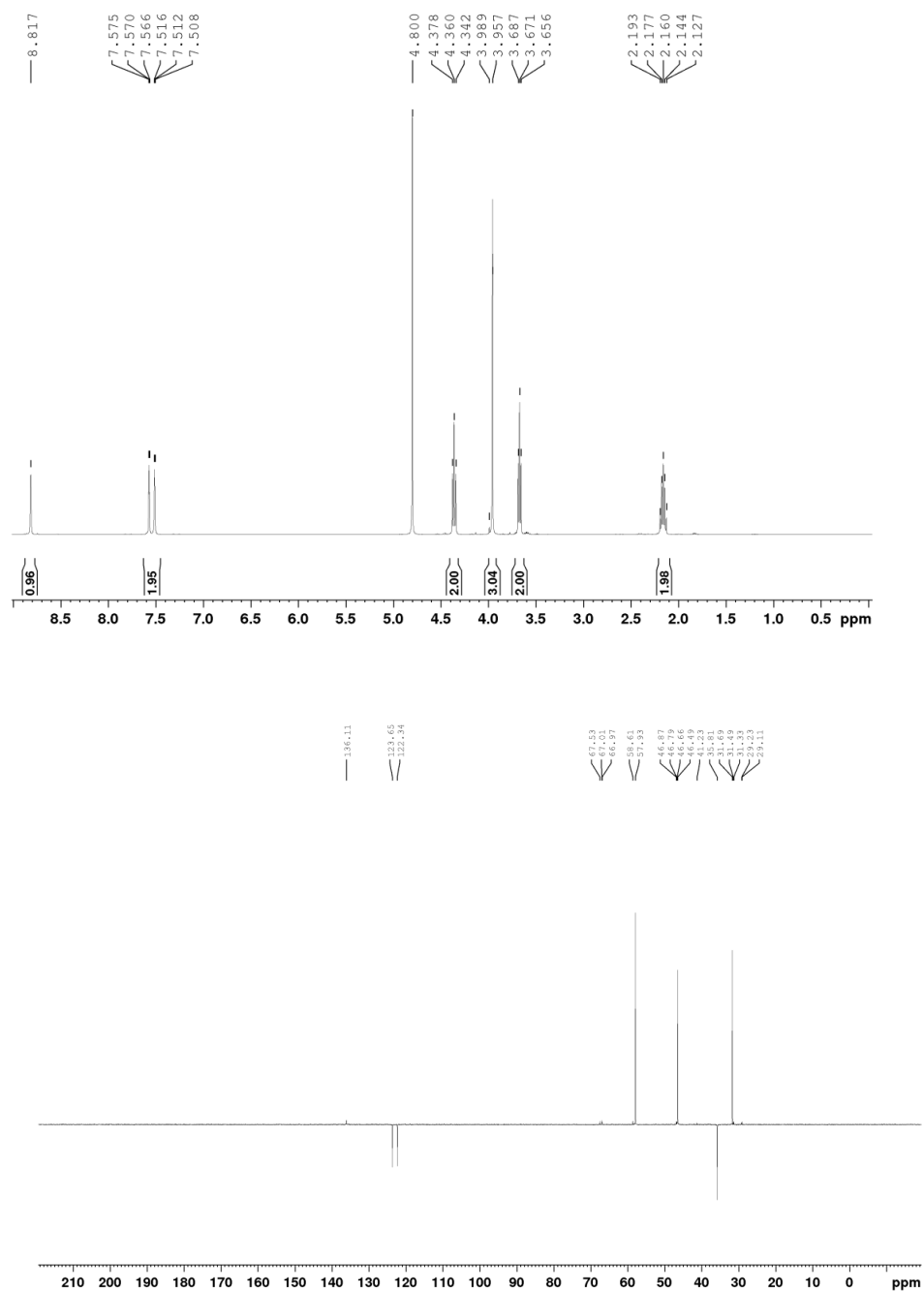
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,16 (*m*, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,67 (*t*, 2H,  $J=6,1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,96 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,36 (*t*, 2H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 7,51 i 7,57 (2*xs*, 2H, H-4 i H-5); 8,82 (*s*, 1H, H-2),

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 31,49 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 35,81 ( $\text{CH}_3$ ); 46,79 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 57,93 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 122,34 i 123,65 (C-4 i C-5); 136,11 (*d*, C-2)



**Slika P4.** IC spektar [C<sub>3</sub>OHmim] [Cl]

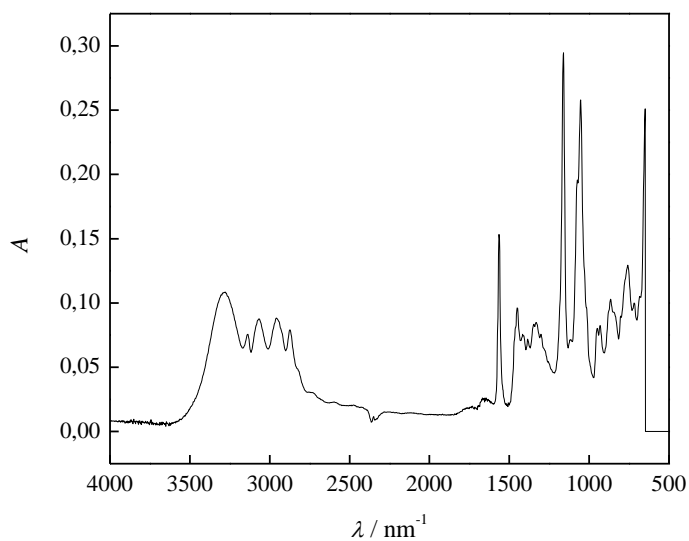
3285 (istezanje OH grupe); 2956 (asimetrično istezanje v CH<sub>3</sub>); 2875 (simetrično istezanje v CH<sub>3</sub>); 3072 (simetrično istezanje v HC(2)); 3145 (simetrično istezanje v HC((4)C(5)H)); 1562 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1163 (skeletne vibracije imidazolovog prstena)



Slika P5.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [ $\text{C}_3\text{OHeim}$ ] [ $\text{Cl}$ ]

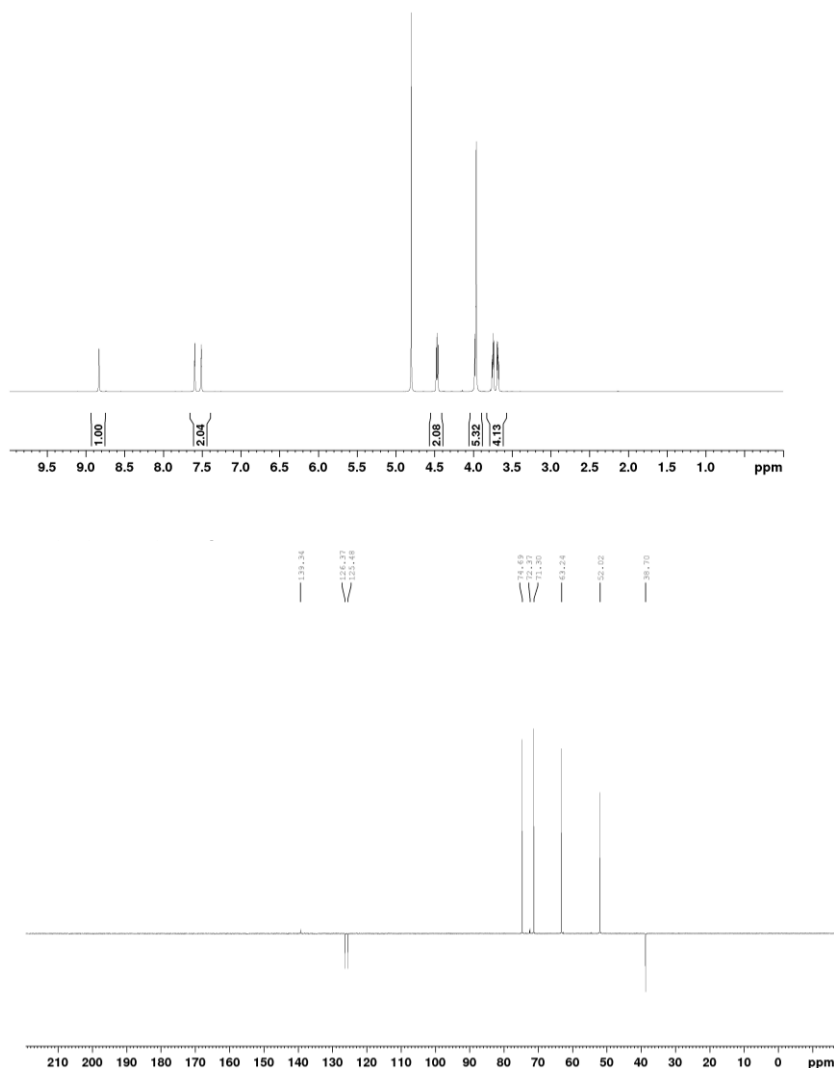
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,16 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,67 (t, 2H,  $J=6,1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,36 (t, 2H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 7,51 i 7,57 (2xs, 2H, H-4 i H-5); 8,82 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 31,49 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 35,81 ( $\text{CH}_3$ ); 46,79 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 57,93 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 122,34 i 123,65 (C-4 i C-5); 136,11 (d, C-2)



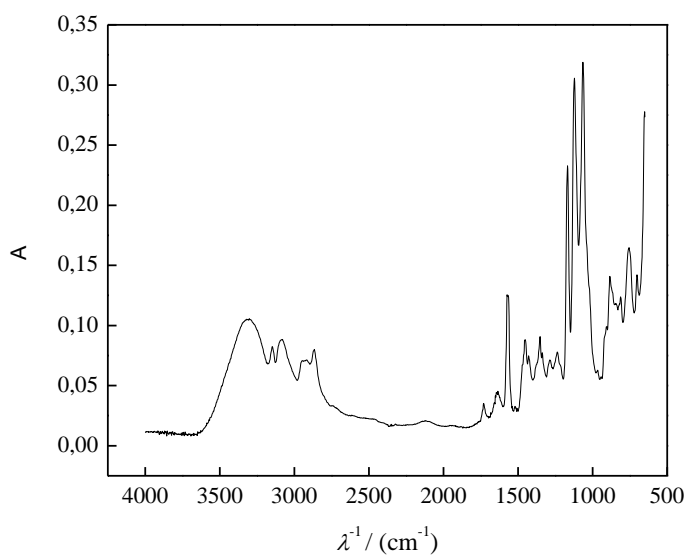
**Slika P6.** IC spektar [ $C_3OHeim$ ] [Cl]

3283 (istezanje OH grupe); 2960 (asimetrično istežanje v  $CH_3$ ); 2874 (simetrično istežanje v  $CH_3$ ); 3067 (simetrično istežanje v HC(2)); 3142 (simetrično istežanje v HC((4)C(5)H)); 1561 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1164 (skeletalne vibracije imidazolovog prstena)



Slika P7.  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[OHC_2OC_2mim][Cl]$

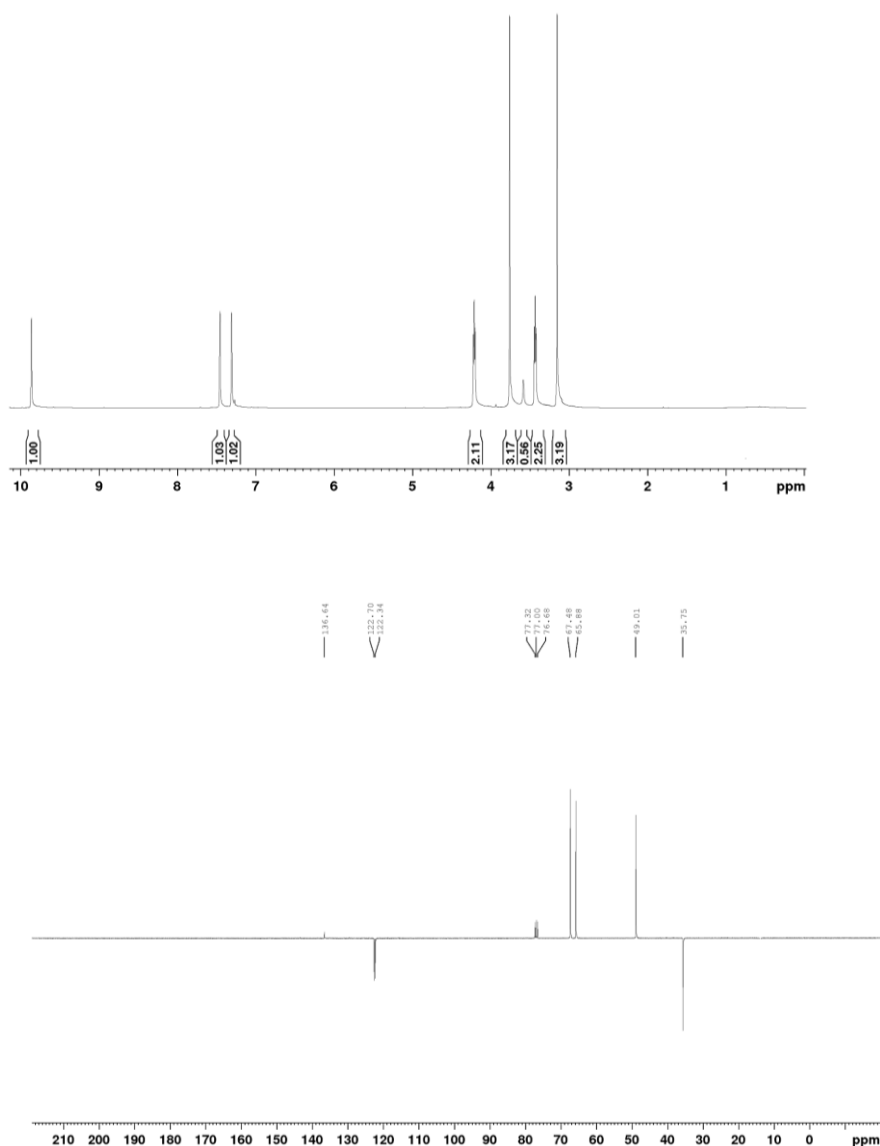
$^1H$  NMR ( $D_2O$ ): 3,68 (*m*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 3,74 (*m*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 3,96 (*s*, 3H,  $CH_3$ ); 3,99 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 4,46 (*t*,  $J=4,8$ ,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 7,51 i 7,60 (2xs, 2H, H-4 i H-5); 8,84 (*s*, 1H, H-2),  
 $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ ): 38,70 ( $CH_3$ ); 52,02 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 63,24 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 71,30 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ), 74,69 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ); 125,48 i 126,37 (C-4 i C-5); 139,34 (*d*, C-2)



**Slika P8.** IC spektar [OHC<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>mim] [Cl]

3326 (istezanje OH grupe); 3099 (simetrično istezanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3025 (simetrično istezanje  $\nu$  HC(2)); 2960 (asimetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 2830 (simetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 1522 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1432 i 1281 (istezanje  $\nu$  CC); 1376 (istezanje  $\nu$  C-O); 1172 (istezanje  $\nu$  C-O); 1110 (istezanje  $\nu$  C-O iz etarske grupe); 819 (savijanje u ravni  $\delta$  CC)

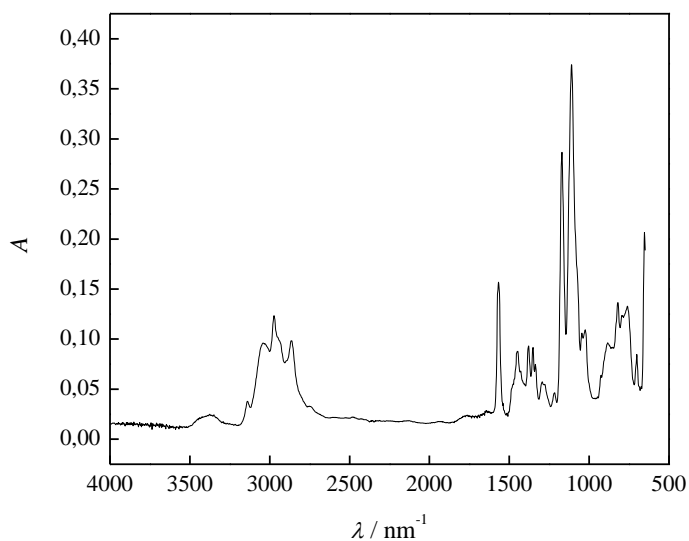




**Slika P9.**  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[C_1OC_2mIm][Cl]$

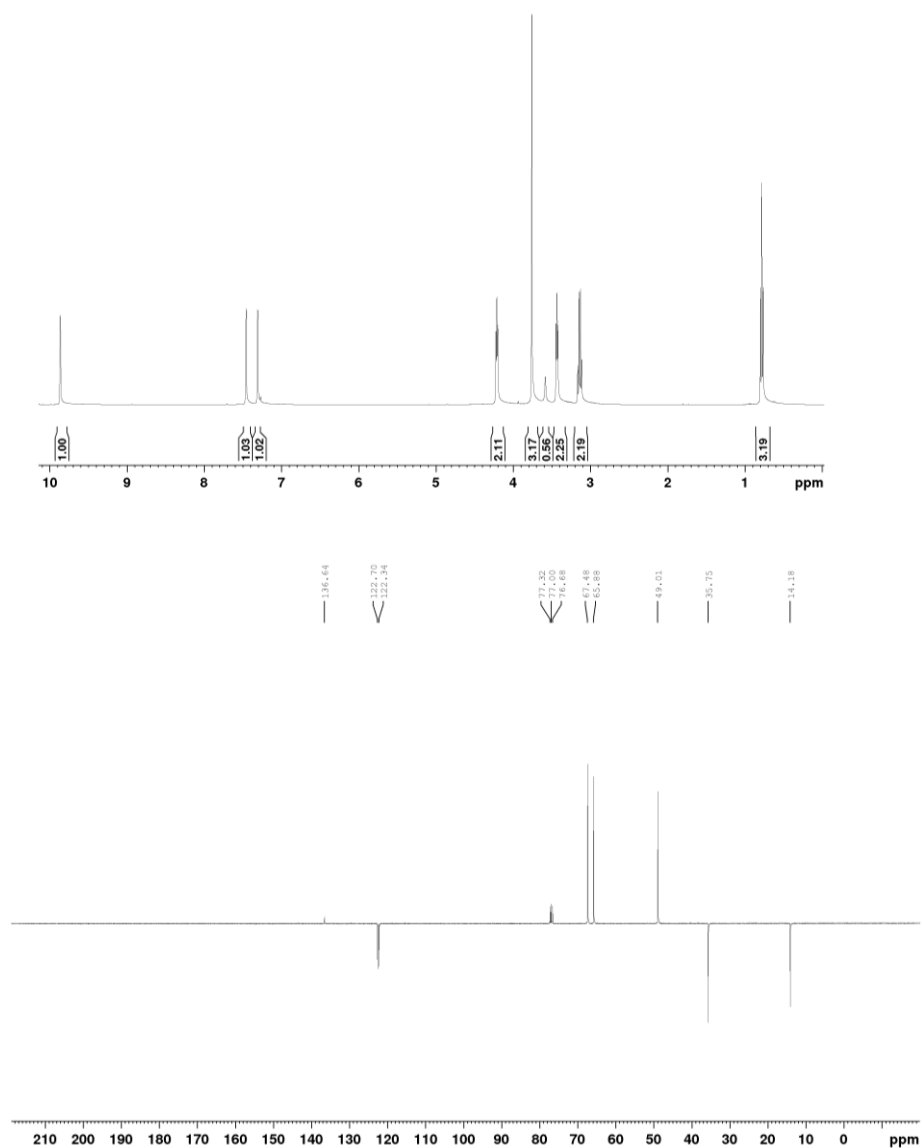
$^1H$  NMR ( $CdCl_3$ ): 3,43 (*q*, 2H,  $J = 7,1$ ,  $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 3,66 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 3,73 (*s*, 3H,  $NCH_3$ ); 4,14 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 6,80 (*d*, 1H,  $J_{3',4'} = 8,3$  Hz, H-3'); 6,84 (*t*, 1H,  $J_{3',4'} = 7,6$  Hz, H-5'); 7,23 i 7,27 (*2xs*, 2H, H-4 i H-5); 7,31 (*m*, 1H, H-4'); 7,72 (*bd*, 1H,  $J_{5',6'} = 7,8$  Hz, H-6'); 8,47 (*s*, 1H, H-2)

$^{13}C$  NMR ( $CdCl_3$ ): 38,39 ( $NCH_3$ ); 51,76 ( $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 69,39 ( $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 70,38 ( $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 74,51 ( $NCH_2CH_2OCH_3$ ); 118,94 (C-3'); 120,88 (C-1'); 121,99 (C-5'); 125,12 i 126,19 (C-5 i C-4); 133,19 (C-6'); 136,59 (C-4'); 138,70 (C-2); 162,54 (C-2'); 177,71 (C=O),



**Slika P10.** IC spektar  $[C_1OC_2mIm][Cl]$

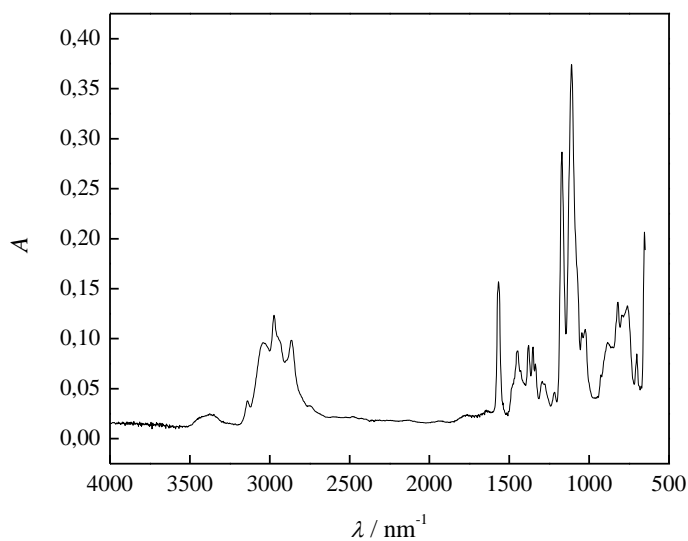
3099 (simetrično istežanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3025 (simetrično istežanje  $\nu$  HC(2)); 2960 (asimetrično istežanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 2830 (simetrično istežanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 1522 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1432 i 1281 (istežanje  $\nu$  CC); 1376 i 1172 (istežanje  $\nu$  C-O); 1110 (istežanje  $\nu$  C-O iz etarske grupe); 819 (savijanje u ravni  $\delta$  CC);



Slika P11.  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[C_2OC_2mim][Cl]$

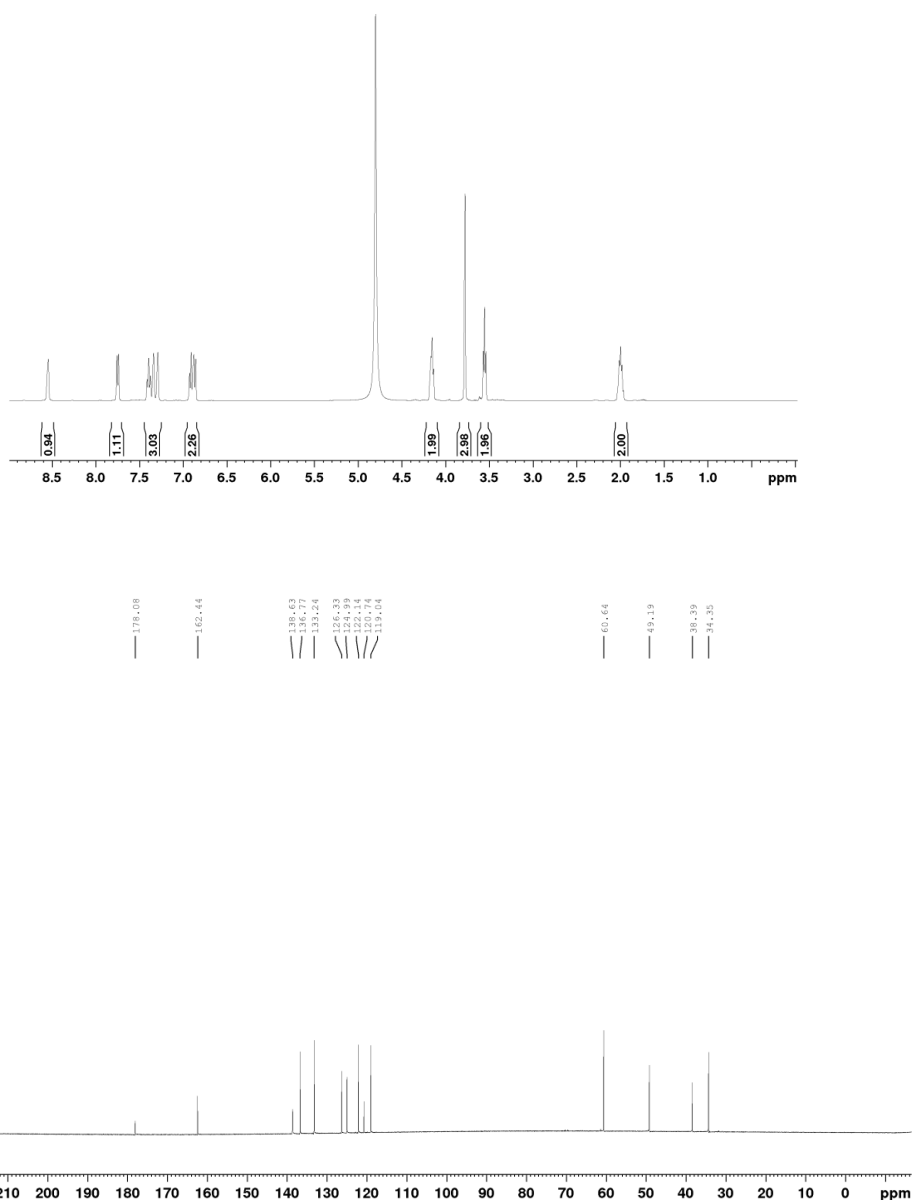
$^1H$  NMR spektar ( $D_2O$ ): 0,78 (*t*, 3H,  $J=6,9$  Hz,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,14 (*q*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,43 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,75 (*s*, 3H,  $NCH_3$ ); 4,21 (*t*, 2H,  $J=4,5$  Hz,  $NCH_2CH_2CH_2OH$ ); 7,30 and 7,46 (2*xs*, 2H, H-4 and H-5); 9,87 (*s*, 1H, H-2),

$^{13}C$  NMR spektar ( $D_2O$ ): 14,18 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 35,75 ( $CH_3$ ); 49,01 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 65,88 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 67,48 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 122,34 i 122,70 (C-4 i C-5); 136,64 (*d*, C-2)



**Slika P12.** IC spektar [ $C_2OC_2mim$ ] [Cl]

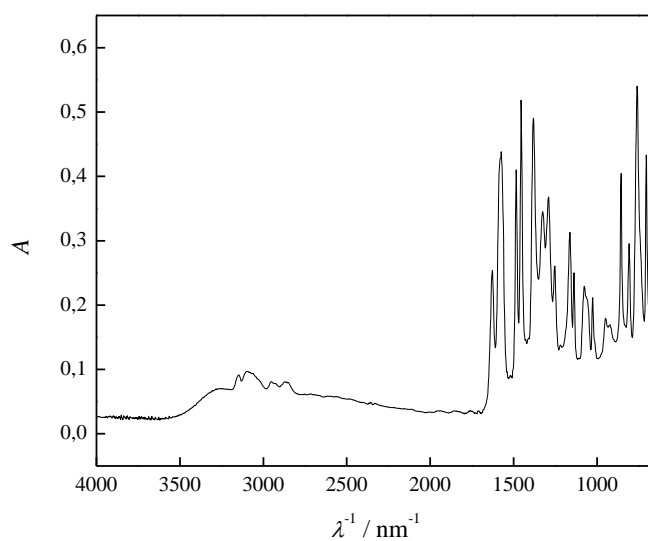
3141 (simetrično istezanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3046 (simetrično istezanje  $\nu$  HC(2)); 2967 (asimetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 2868 (simetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 1568 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1450 (istezanje  $\nu$  CC); 1376 (istezanje  $\nu$  C-O); 1172 (istezanje  $\nu$  C-O); 1110 (istezanje  $\nu$  C-O iz etarske grupe); 819 (savijanje u ravni  $\delta$  CC)



Slika P13. <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektar [OHC<sub>3</sub>mIm][Sal]

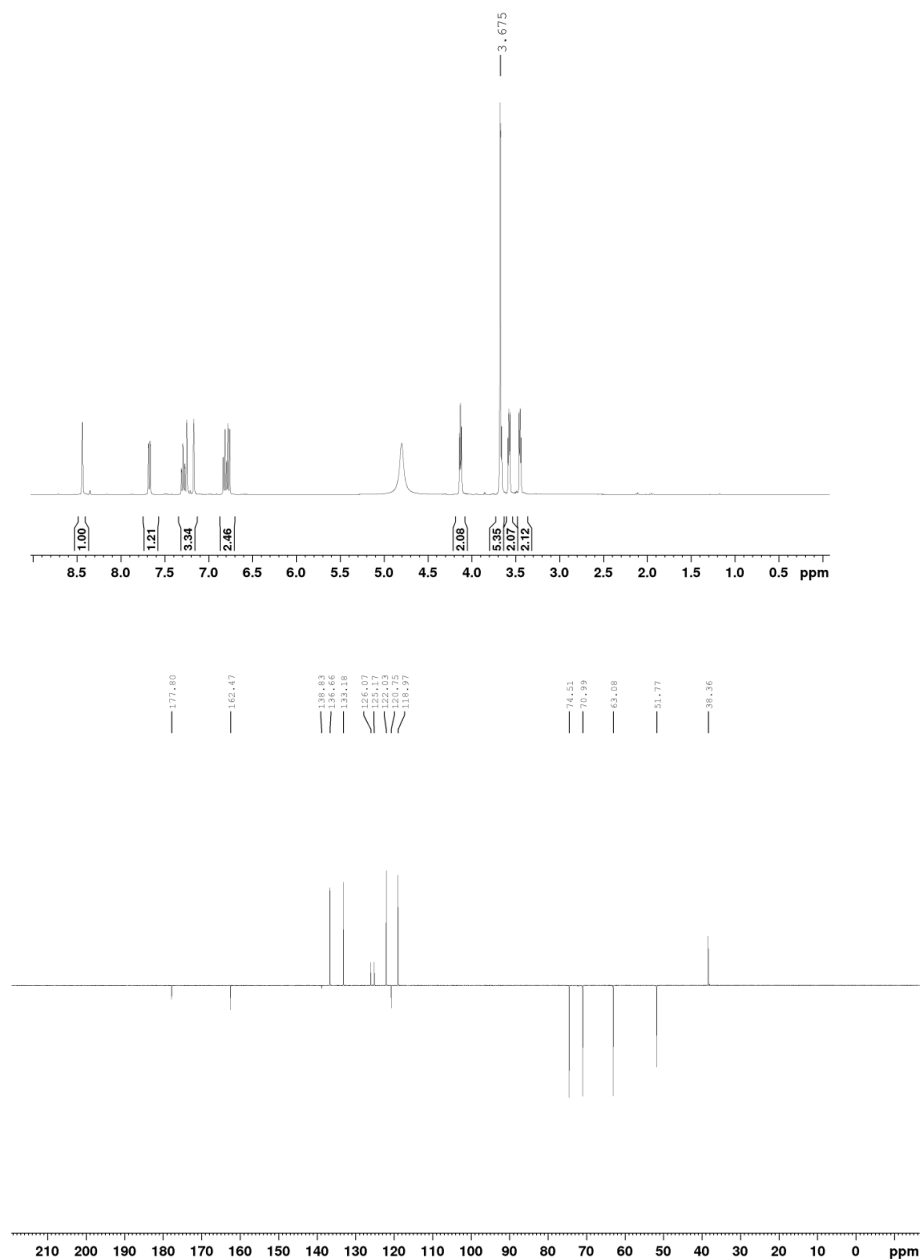
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): 2,00 (*m*, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>); 3,55 (*t*, 2H, *J* = 6,1, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,78 (*s*, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4,15 (*t*, 2H, *J* = 7,2, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 6,84-6,94 (*m*, 2H, H-3' i H-5'); 7,29 i 7,34 (2*xs*, 2H, H-4 i H-5); 7,40 (*m*, 1H, H-4'); 7,75 (*d*, 1H, *J*<sub>5',6'</sub> = 8,1 Hz, H-6'); 8,54 (*s*, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O): 34,35 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 38,39 (NCH<sub>3</sub>); 49,19 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 60,64 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 119,04 (C-3'); 120,74 (C-1'); 122,14 (C-5'); 124,99 i 126,33 (C-5 i C-4); 133,24 (C-6'); 136,77 (C-4'); 138,63 (C-2); 162,44 (C-2'); 178,08 (C=O)



**Slika P14.** IC spektar [OHC<sub>3</sub>mim][Sal]

3260 (istezanje OH grupe); 2954 (asimetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 2880 (simetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 3081 (simetrično istezanje  $\nu$  HC(2)); 3144 (simetrično istezanje  $\nu$  HC((4)C(5)H); 1585 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1483 i 1284 (istezanje  $\nu$  CC); 1376 i 1166 (istezanje  $\nu$  C-O); 806 (savijanje u ravni  $\delta$  CC); 702 (deformacione vibracije van ravni  $\gamma$  CC)

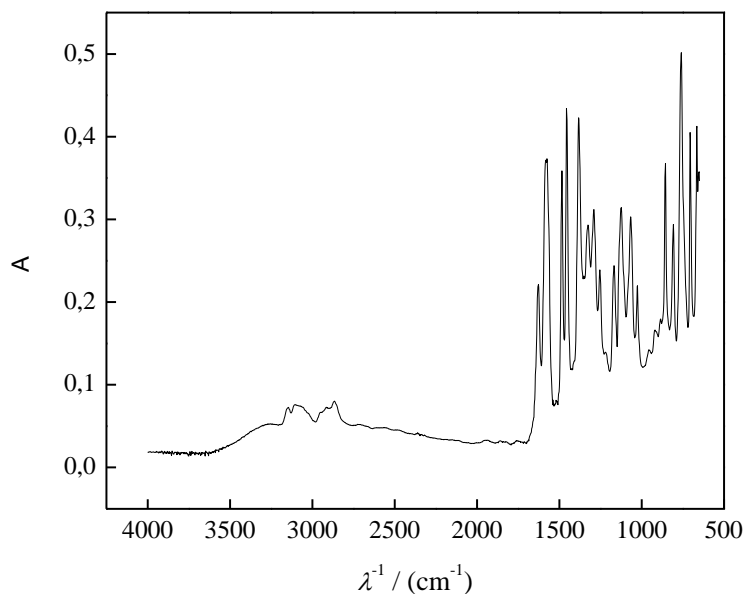


Slika P15.  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[OHC_2OC_2mIm][Sal]$

$^1H$  NMR (D<sub>2</sub>O): 3,45 (*m*, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,58 (*m*, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,67 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,67 (*t*, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 4,13 (*t*, 2H, *J* = 4,7, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 6,77 (*d*, 1H, *J*<sub>3',4'</sub> = 8,2 Hz, H-3'); 6,10 (*t*, 1H, *J*<sub>3',4'</sub> = 7,5 Hz, H-5'); 7,17 i 7,25 (2*xs*, 2H, H-4 i H-5); 7,29 (*m*, 1H, H-4'); 7,67 (*dd*, 1H, *J*<sub>4',6'</sub> = 1,3 Hz, *J*<sub>5',6'</sub> = 7,8 Hz, H-6'); 8,44 (*s*, 1H, H-2)

$^{13}C$  NMR (D<sub>2</sub>O): 38,63 (NCH<sub>3</sub>); 51,77 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 63,08 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 70,99 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 74,51 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);

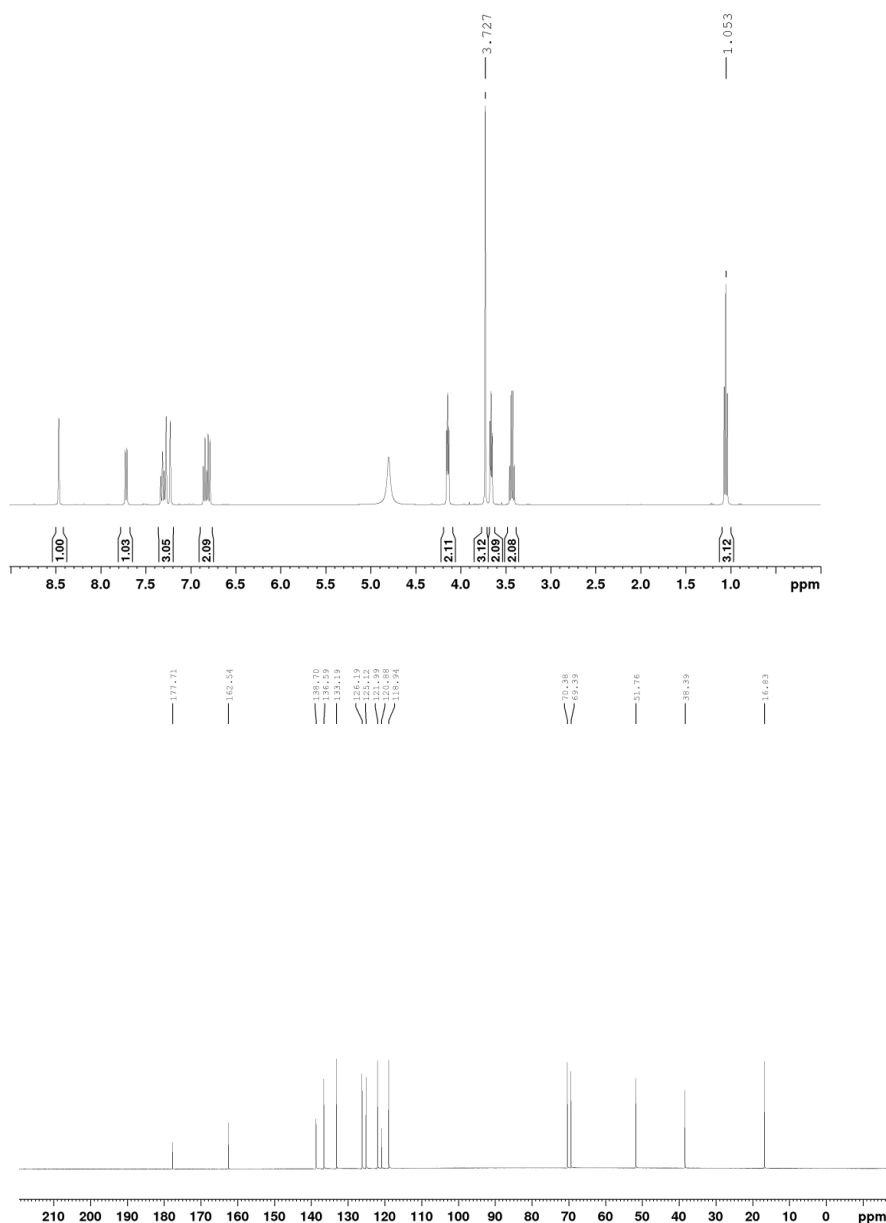
118,97 (C-3'); 120,75 (C-1'); 122,03 (C-5'); 125,17 i 126,07 (C-5 i C-4); 133,18 (C-6'); 136,66 (C-4'); 138,83 (C-2); 162,47 (C-2'); 177,80 (C=O),



**Slika P16.** IC spektar [ $OHC_2OC_2mIm$ ][Sal]

3500-3300 (istežanje vodonično vezane OH grupe); 3145 (simetrično istežanje v HC((4)C(5)H)); 3094 (simetrično istežanje v HC(2)); 2867 (simetrično istežanje  $\nu CH_3$ ); 1584 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1484 (istežanje v CC); 1380 (istežanje v C-O); 1323 (savijanje u ravni  $\delta$  O-H); 1125 and 1067 (istežanje v C-O iz etarske grupe); 807 (savijanje u ravni  $\delta$  CC)



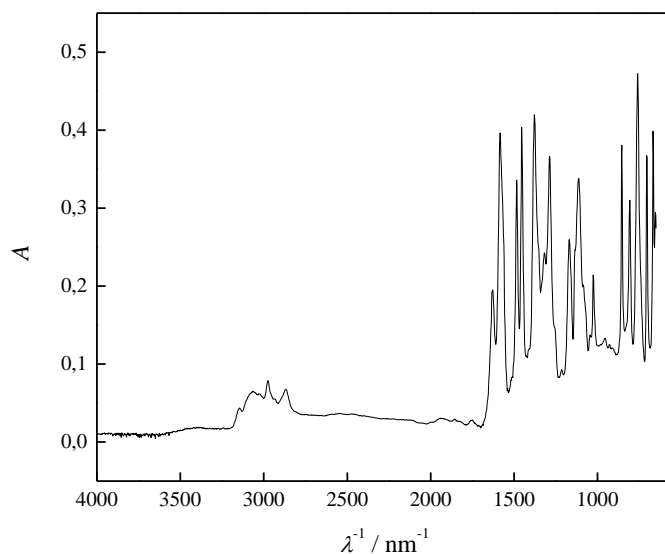


**Slika P17.**  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR spektar  $[C_2OC_2mIm][Sal]$

$^1H$  NMR ( $D_2O$ ): 1,05 (*t*, 3H,  $J = 7,0$   $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,43 (*q*, 2H,  $J = 7,1$ ,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,66 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 3,73 (*s*, 3H,  $NCH_3$ ); 4,14 (*t*, 2H,  $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 6,80 (*d*, 1H,  $J_{3',4'} = 8,3$  Hz, H-3'); 6,84 (*t*, 1H,  $J_{3',4'} = 7,6$  Hz, H-5'); 7,23 i 7,27 (2*xs*, 2H, H-4 i H-5); 7,31 (*m*, 1H, H-4'); 7,72 (*bd*, 1H,  $J_{5',6'} = 7,8$  Hz, H-6'); 8,47 (*s*, 1H, H-2)

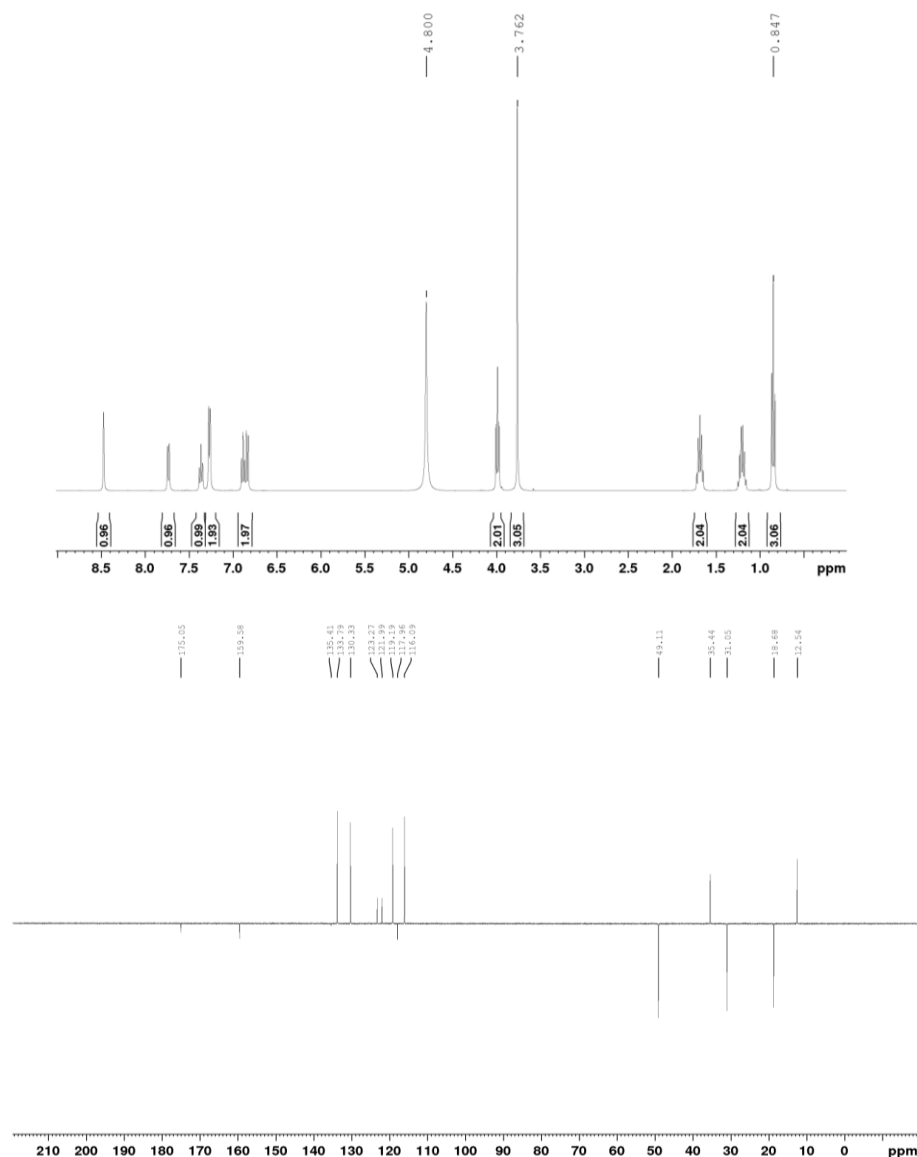
$^{13}C$  NMR ( $D_2O$ ): 16,83 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 38,39 ( $NCH_3$ ); 51,76 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 69,39 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 70,38 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ); 74,51 ( $NCH_2CH_2OCH_2CH_3$ );

118,94 (C-3'); 120,88 (C-1'); 121,99 (C-5'); 125,12 i 126,19 (C-5 i C-4); 133,19 (C-6'); 136,59 (C-4'); 138,70 (C-2); 162,54 (C-2'); 177,71 (C=O),



**Slika P18.** IC spektar [ $C_2OC_2mIm$ ][Sal]

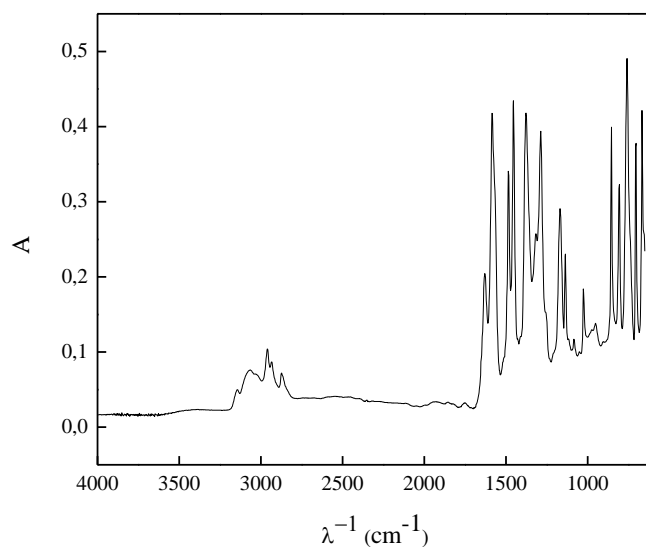
3144 (simetrično istezanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3077 (simetrično istezanje  $\nu$  HC(2)); 2991 (asimetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>); 2875 (simetrično istezanje  $\nu$  CH<sub>3</sub>) 1585 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1483 i 1289 (istezanje  $\nu$  CC); 1377 i 1166 (istezanje  $\nu$  C-O); 1144 i 1026 (istezanje  $\nu$  C-O iz etarske grupe); 804 (savijanje u ravni  $\delta$  CC)



**Slika P19.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [bmim][Sal]

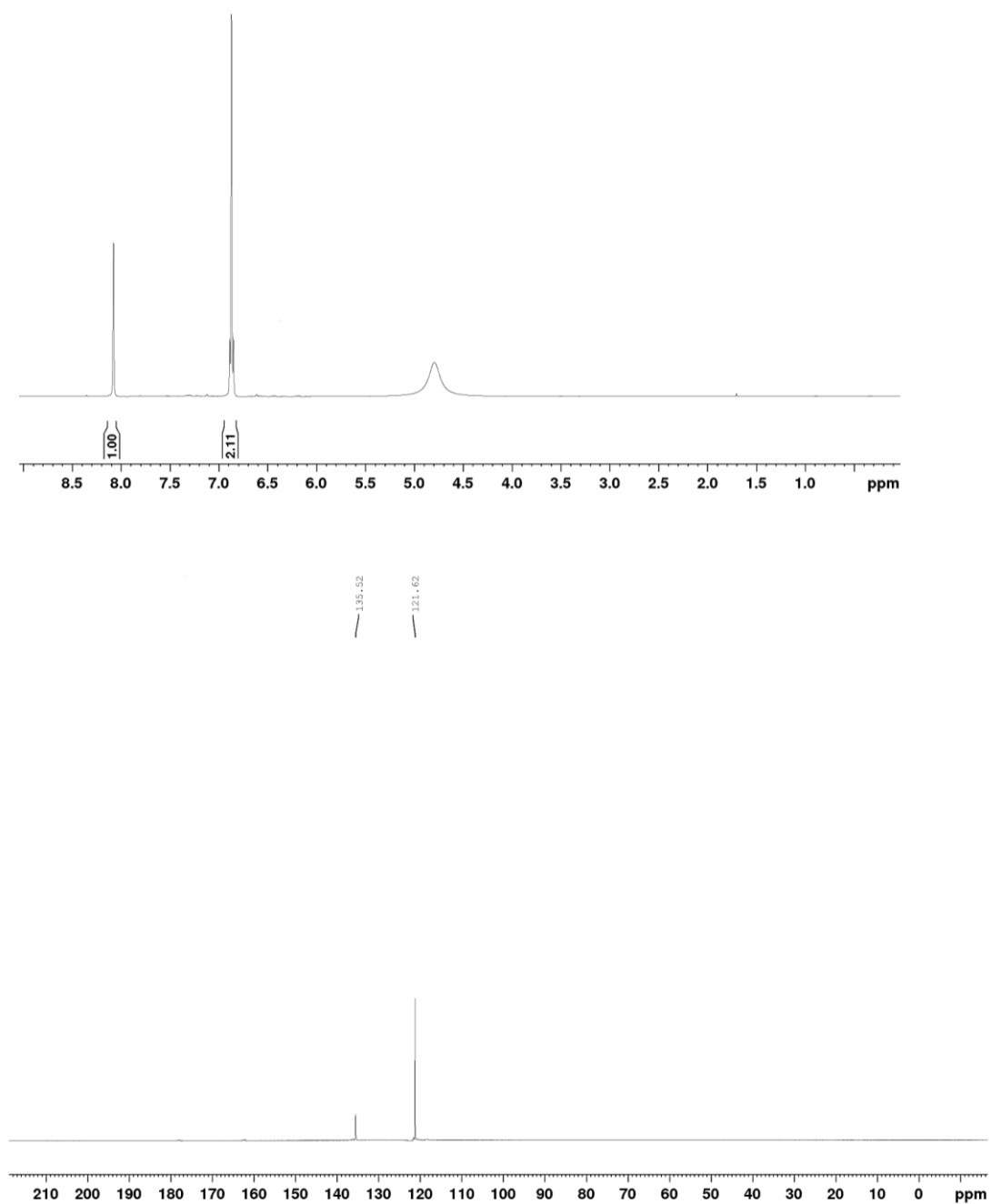
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,85 (*t*, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,20 (*m*, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,68 (*m*, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,76 (*s*, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,97 (*t*, 2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,83 (*d*, 1H,  $J_{3',4'} = 8,2$  Hz, H-3'); 6,89 (*t*, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-5'); 7,27 i 7,36 (2 $x_s$ , 2H, H-4 i H-5); 7,36 (*m*, 1H, H-4'); 7,74 (*dd*, 1H,  $J_{4',6'} = 1,3$  Hz,  $J_{5',6'} = 7,8$  Hz); 8,47 (*s*, 1H, H-2)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 12,54 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 18,68 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 31,05 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 35,44 ( $\text{NCH}_3$ ); 49,11 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 116,09 (C-3'); 117,96 (C-1'); 119,19 (C-5'); 121,99 i 123,27 (C-5 i C-4); 130,33 (C-6'); 133,79 (C-4'); 135,41 (C-2); 159,58 (C-2'); 175,05 (C=O),



**Slika P20.** IC spektar [bmim][Sal]

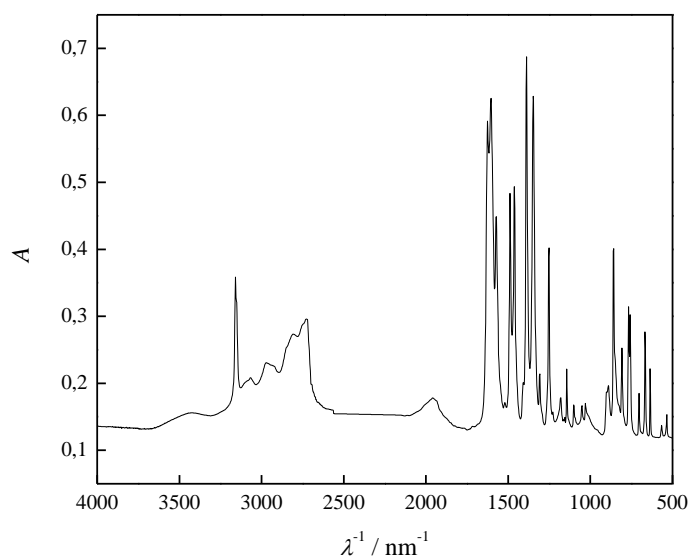
3143 (simetrično istežanje v HC((4)C(5)H); 3064 (asimetrično istežanje v CH<sub>3</sub>); 2960 (asimetrično istežanje v CH<sub>3</sub>); 2934 (Fermijeva rezonancija v CH<sub>3</sub>); 2873 (simetrično istežanje v CH<sub>3</sub>); 1585 i 1484 (istežanje v CC); 1376 (istežanje v C-O); 1316 (savijanje u ravni δ O-H); 809 (savijanje u ravni δ CC); 703 (deformacije van ravni γ CC).



Slika P21.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Im][Cl]

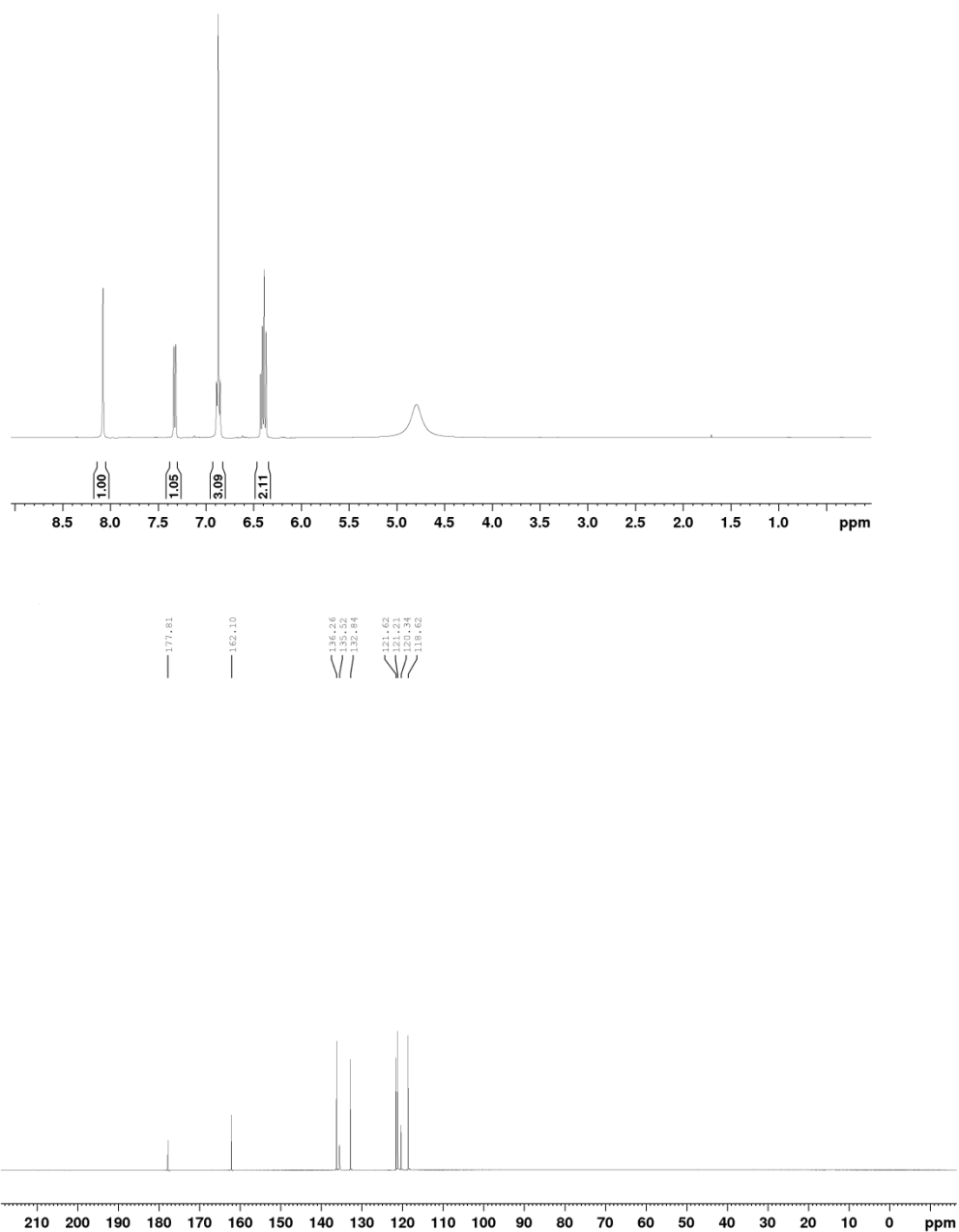
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 6,83-6,93 (*m*, 2H, H-4 and H-5); 8,10 (*s*, 1H, H-2)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 121,62 (C-5 i C-4); 135,52 (C-2)



**Slika P22.** IC spektar [Im][Cl]

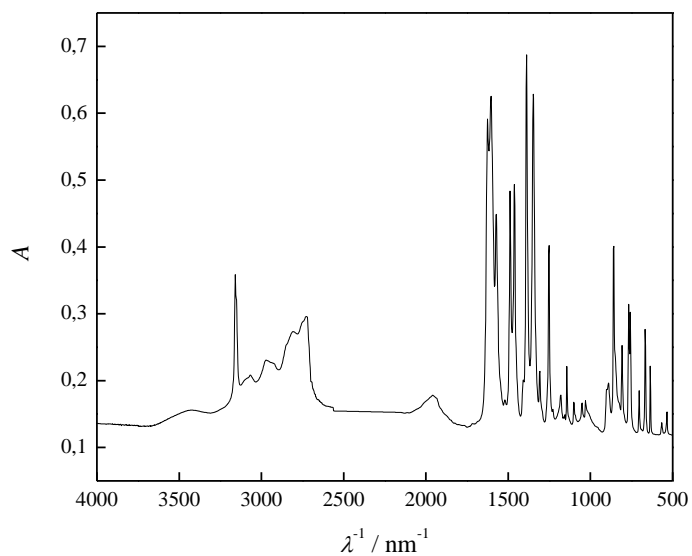
3159 (simetrično istežanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3047 (simetrično istežanje  $\nu$  HC(2)); 2978 (asimetrično istežanje  $\nu$  HC(2)); 1602 (vibracije u ravni imidazolovog prstena); 1488 (istežanje  $\nu$  CC); 1463 i 1346 (istežanje  $\nu$  C-N); 809 (savijanje u ravni  $\delta$  CC); 667 (deformacije van ravni  $\gamma$  CC)



**Slika P23.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Im][Sal]

$^1\text{H}$  NMR (D<sub>2</sub>O): 6,35-6,45 (*m*, 2H, H-3' i H-5'); 6,83-6,93 (*m*, 3H, H-4, H-5 i H-4'); 7,34 (*dd*, 1H,  $J_{5',6'} = 7,8$  Hz,  $J_{4',6'} = 0,9$  Hz, H-6'); 8,10 (*s*, 1H, H-2)

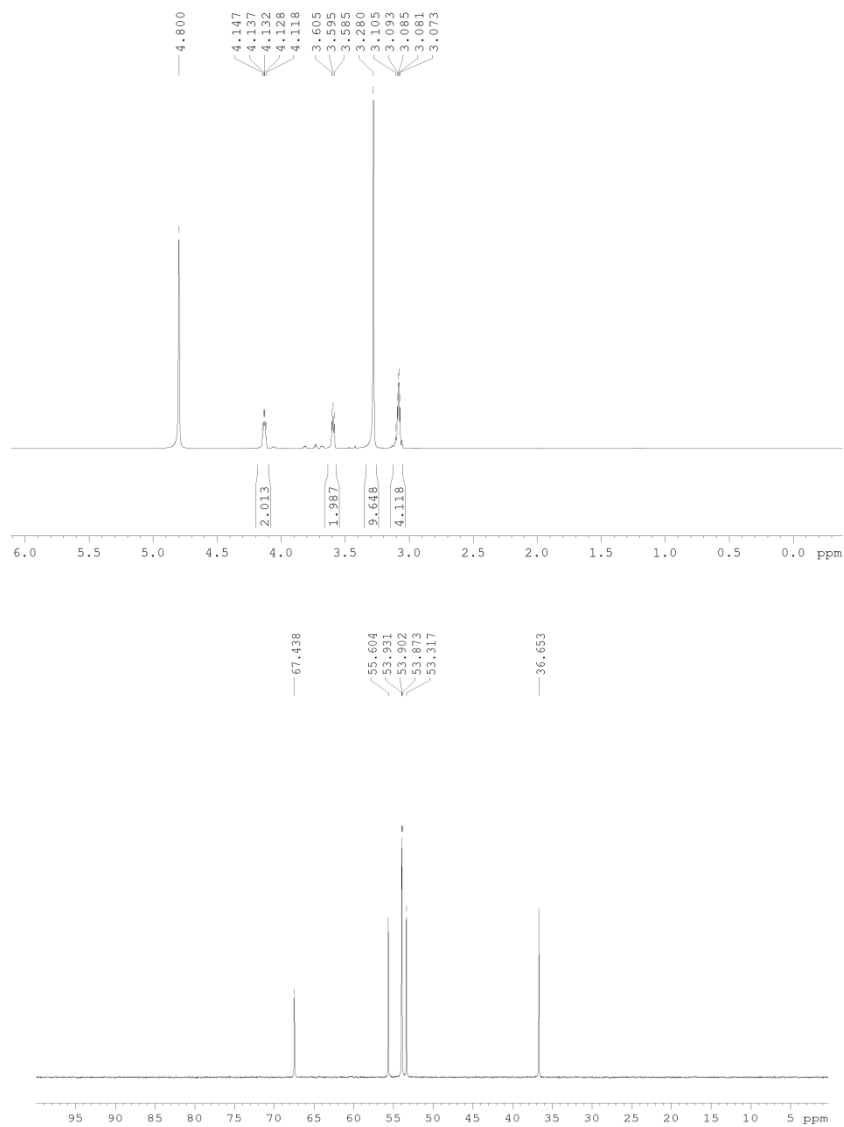
$^{13}\text{C}$  NMR (D<sub>2</sub>O): 118,62 (C-3'); 120,34 (C-1'); 121,21 (C-5'); 121,62 (C-5 i C-4); 132,84 (C-6'); 135,52 (C-2); 136,26 (C-4'); 162,14 (C-2'); 177,81 (C=O),



**Slika P24.** IC spektar [Im][Sal]

3159 (simetrično istežanje  $\nu$  HC((4)C(5)H)); 3047 (simetrično istežanje  $\nu$  HC(2)); 2978 (asimetrično istežanje  $\nu$  HC(2)); 1602 (vibracije u ravni imidazolovog prostena); 1488 (istežanje  $\nu$  CC) 1383 (istežanje  $\nu$  C-O); 1463 i 1346 (istežanje  $\nu$  C-N); 809 (savijanje u ravni  $\delta$  CC); 667 (deformacione vibracije van ravni  $\gamma$  CC)

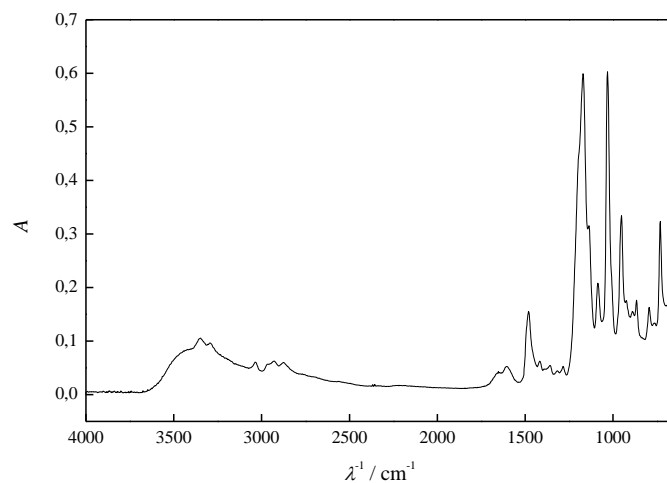




Slika P25.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Ch][Tau]

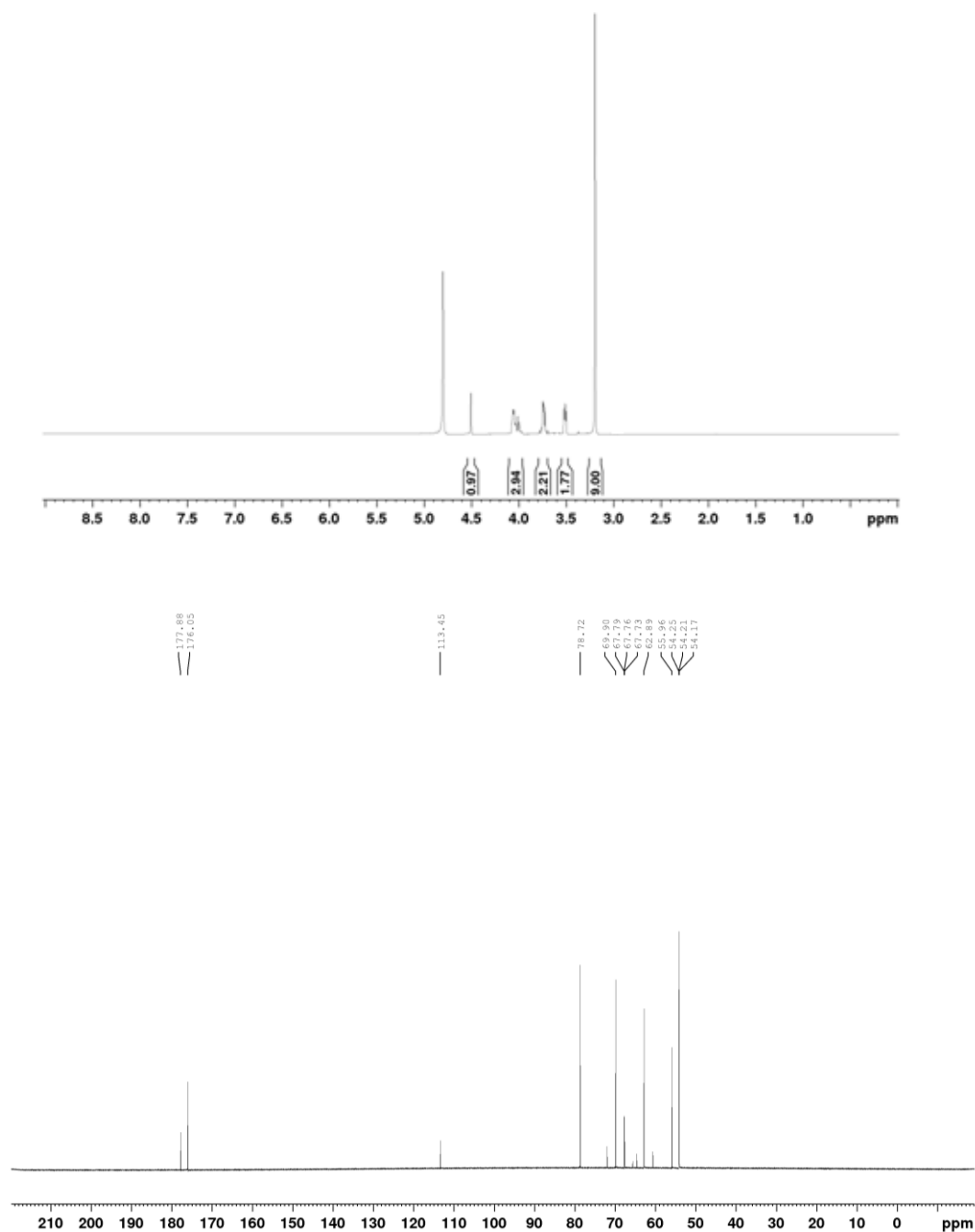
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,09 (*m*, 4H,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ); 3,28 (*bs*, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,60 (*t*, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 4,13 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 36,65 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 53,32 ( $\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ); 53,87, 53,90, 53,93 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ), 55,60 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 67,44 ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ )



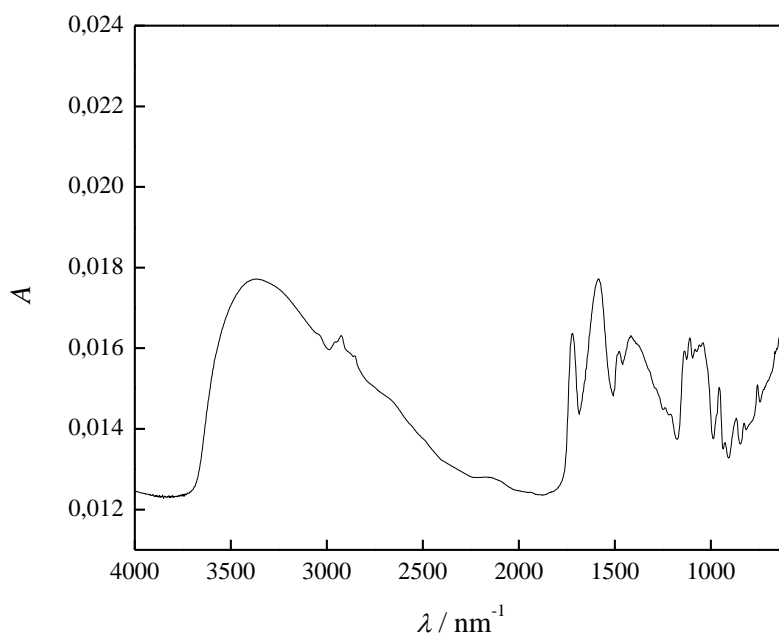
**Slika P26.** IC spektar [Ch][Tau]

3348 (istezanje OH grupe); 3034 (simetrično istežanje CH,  $N(CH_3)_3$ ); 1603 (asimetrično savijanje  $NH_2$ ); 1480 (istežanje  $CH_3$ ); 1360 i 1284 ( $CH_2$  njihanje); 1170 (asimetrično istežanje  $SO_3$ ); 1086 (uvijanje  $NH_2$  i  $CH_2$  grupe); 1031 (simetrično istežanje  $SO_3$ ); 952 (asimetrično istežanje CCO); 794 (istežanje C-S); 605 i 581 (deformacije van ravni  $\gamma$   $SO_3$ )



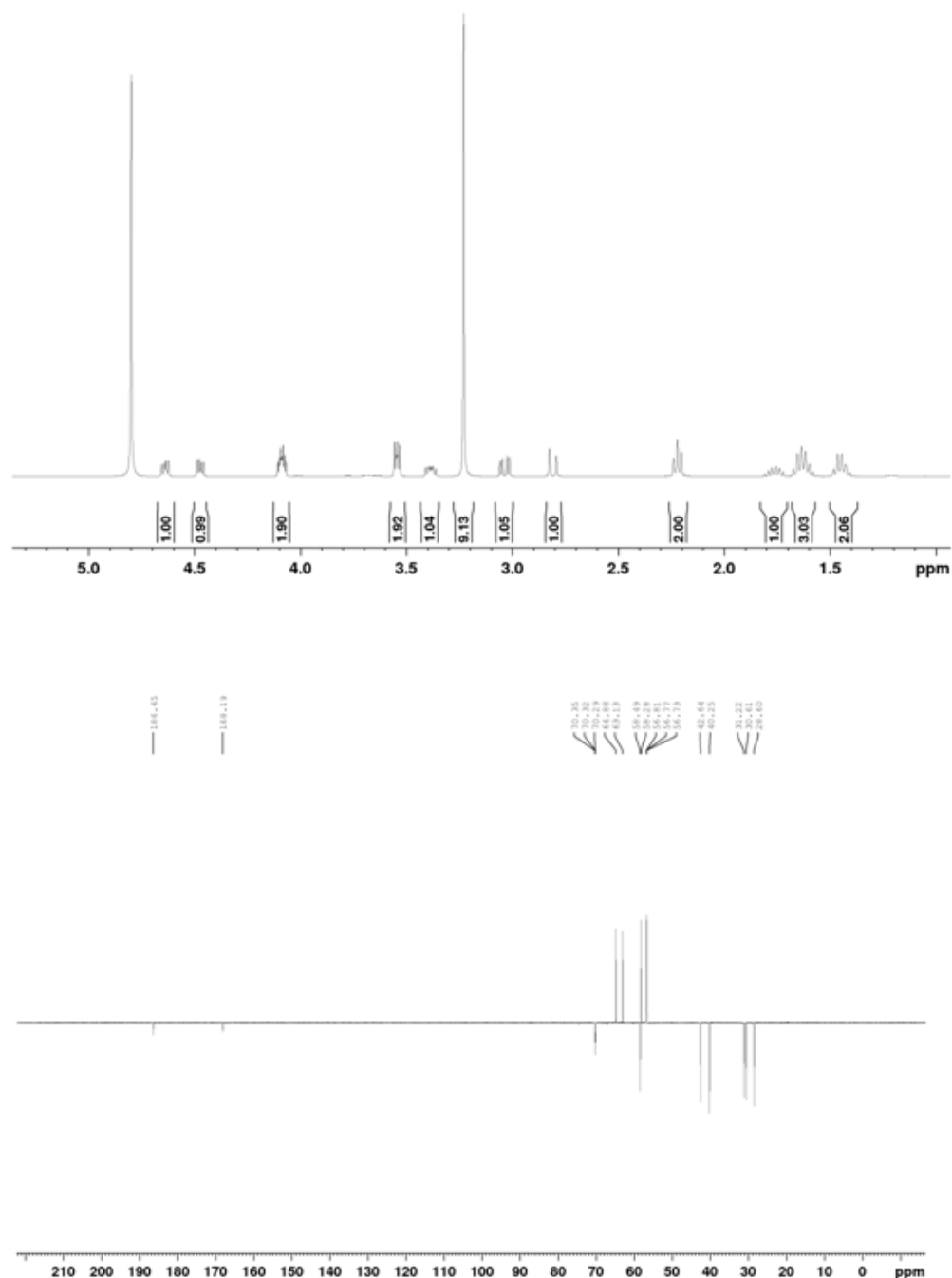
**Slika P27.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Ch][Asc]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,19 (*bs*, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,51 (*t*, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,70-3,38 (*m*, 2H, H-6); 3,98-4,08 (*m*, 3H, H-5 i  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,50 (*bs*, 1H, H-4),  
 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 56,66, 56,70 i 56,74 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 58,45 ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 65,39 (C-6); 70,22, 70,25 i 70,28 ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 72,39 (C-5); 81,22 (C-4); 115,94 (C-2); 178,57 (C-3); 180,38 (C-1),



**Slika P28.** IC spektar [Ch][Asc]

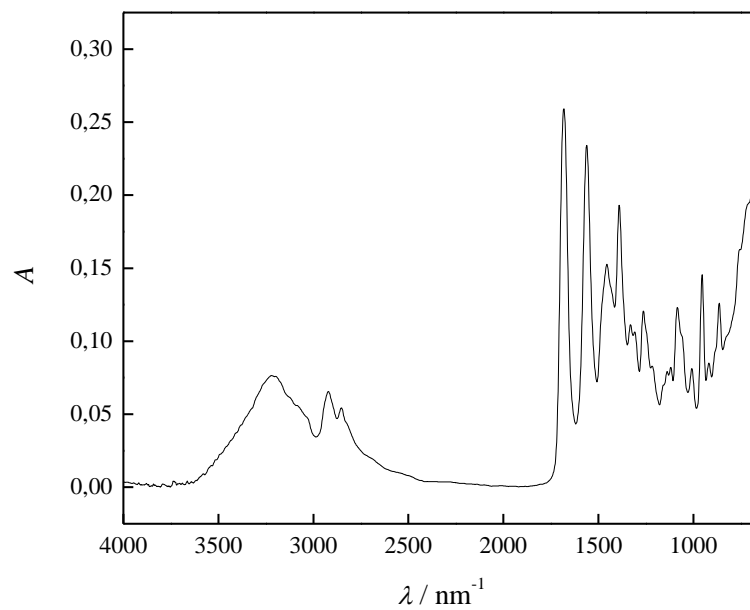
3369 (istezanje OH grupe); 2925 (simetrično istezanje CH); 1722 (istezanje C=O); 1585 (asimetrično istezanje NH); 1478 (CH<sub>3</sub> "cik-cak" vibracija); 1417 (CH<sub>2</sub> njihanje); 1138 (istezanje C-O); 1110 (istezanje C-O-C); 1041 (uvijanje CH<sub>2</sub>); 957 (asimetrično istezanje C-C-O); 827 (C-C istezanje).



**Slika P29.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Ch][Biot]

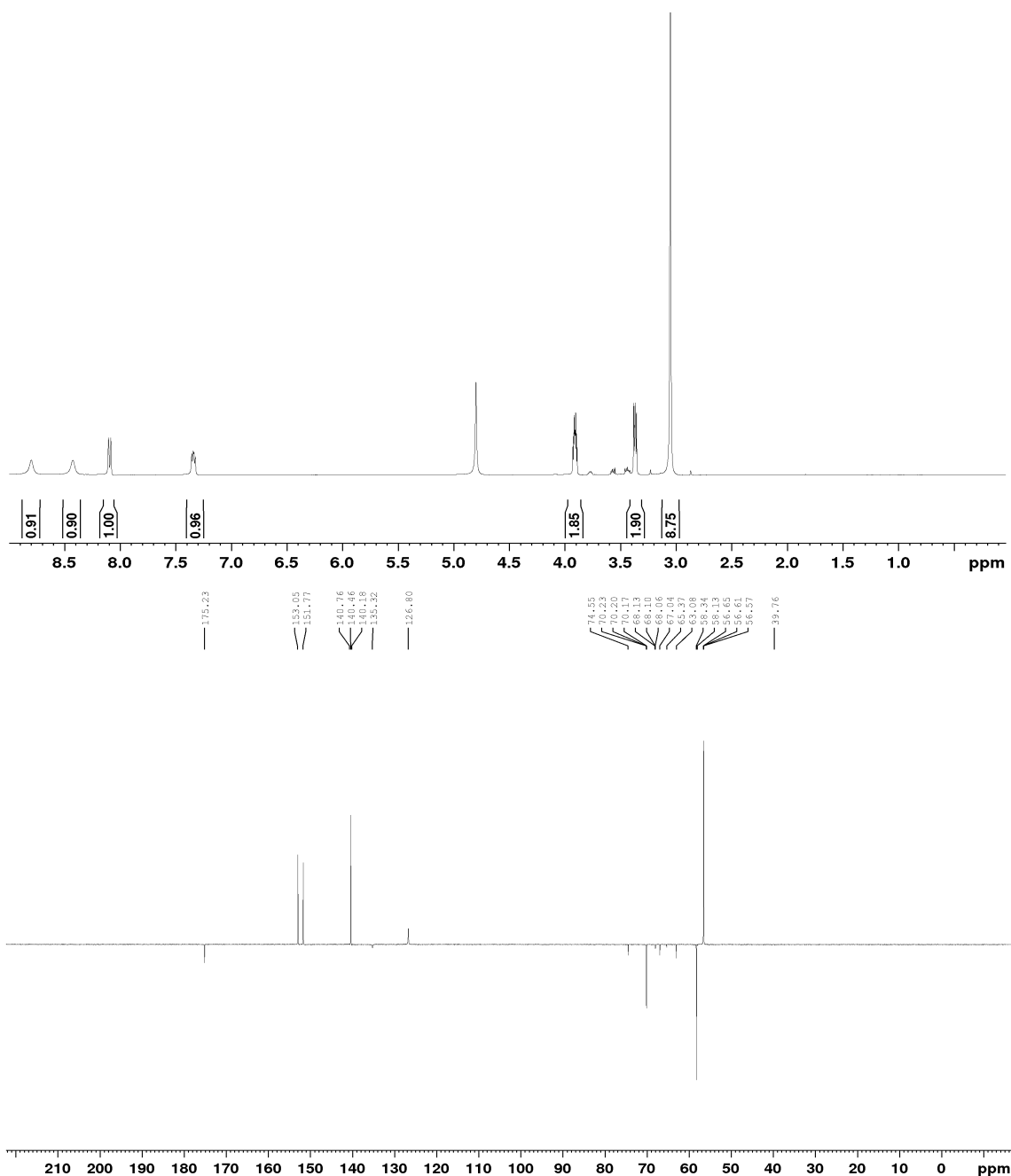
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,38-1,82 (*m*, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2,22 (*t*, 2H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2,81 (*d*, 1H,  $J_{5a,5b}=13,0$  Hz, H-5a); 3,04 (*dd*, 1H,  $J_{5a,5b}=13,0$  Hz,  $J_{4,5b}=5,0$  Hz, H-5b); 3,23 (*s*, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,40 (*ddd*, 1H,  $J_{2,3}=4,5$  Hz,  $J_{2,\text{CH}_2}=6,0$  Hz,  $J_{2,\text{CH}_2}=8,7$  Hz, H-2); 3,54 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 4,09 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,47 (*dd*, 1H,  $J_{2,3}=4,5$  Hz,  $J_{3,4}=7,9$  Hz, H-3); 4,63 (*dd*, 1H,  $J_{4,5}=4,7$  Hz,  $J_{3,4}=7,9$  Hz, H-4),

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 28,60, 30,61 i 31,22 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 40,25 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 42,64 (C-5); 56,73, 56,77 i 56,81 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 58,28 (C-2); 58,49 ( $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 63,13 (C-4); 64,88 (C-3); 70,29, 70,32 i 70,35 ( $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ),



**Slika P30.** IC spektar [Ch][Biot]

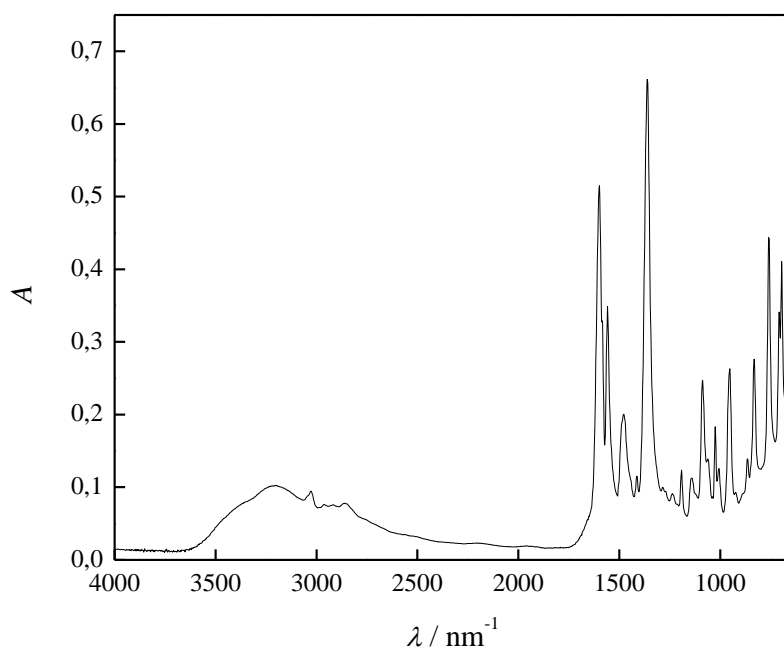
3221 (istezanje OH grupe); 2921 (simetrično istezanje CH); 1681 (istezanje C=O); 1561 (asimetrično istezanje NH); 1454 i 1390 (CH<sub>2</sub> uvijanje); 1263 (istezanje C-C); 1084 (istezanje C-C-N); 1008 (istezanje C-COO); 954 (asimetrično istezanje C-C-O); 864 (istezanje C-S).



**Slika P31.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar [Ch][Nicot]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,05 (*s*, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,37 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,91 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 7,34 (*dd*, 1H,  $J_{4,5}=7,7$  Hz,  $J_{5,6}=5,0$  Hz, H-5); 8,09 (*bd*, 1H,  $J_{4,5}=7,9$  Hz, H-4); 8,43 (*bs*, 1H, H-6); 8,80 (*bs*, 1H, H-2),

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 56,57, 56,61 i 56,65 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 58,34 ( $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 70,17, 70,20 i 70,23 ( $\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ); 126,80 (C-5); 135,32 (C-3); 140,46 (C-4); 151,77 (C-2); 153,05 (C-6); 175,23 (C=O),



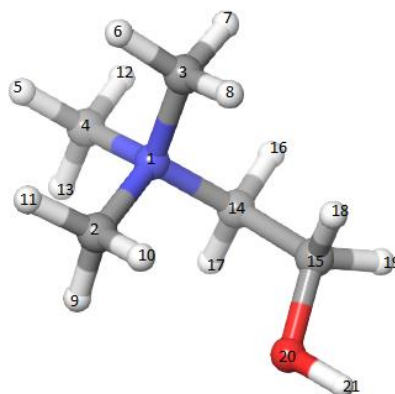
**Slika P32.** IC spektar [Ch][Nicot]

3201 (istezanje OH grupe); 1598 (istezanje C=C); 1558 (asimetrično istezanje NH); 1478 ( $\text{CH}_3$  "cik-cak" vibracija); 1361 (simetrično istezanje C=O from  $\text{COO}^-$ ); 1192 (istezanje C-OH); 1088 (istezanje C-C-N); 953 (asimetrično istezanje C-C-O); 832 (C-C istezanje); 759, 708 i 696 (C-H savijanje van ravni).



Force field parameteri za vitaminske jonske tečnosti:

Holinium (siva boja – C; bela boja – H, crvena boja – O, plava boja – N)



Redni broj atoma	$q$	$A_r / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	0,1120	14,010
2	-0,2450	12,010
3	-0,2450	12,010
4	-0,3510	12,010
5	0,1770	1,008
6	0,1490	1,008
7	0,1490	1,008
8	0,1490	1,008
9	0,1490	1,008
10	0,1490	1,008
11	0,1490	1,008
12	0,1770	1,008
13	0,1770	1,008
14	-0,0520	12,010
15	0,3030	12,010
16	0,1270	1,008
17	0,1270	1,008
18	0,0110	1,008
19	0,0110	1,008
20	-0,6970	16,000
21	0,4740	1,008

Veze

Redni brojevi atoma		$r_{\text{eq}} / \text{Å}$	$k_r / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{Å}^{-2}$
1	2	1,5100	1092,80
1	3	1,5100	1092,80
1	14	1,5320	1092,80
1	4	1,5100	1092,80
2	9	1,0890	1422,56
2	10	1,0890	1422,56
2	11	1,0890	1422,56
3	6	1,0890	1422,56
3	7	1,0890	1422,56

3	8	1,0890	1422,56
4	5	1,0890	1422,56
4	12	1,0890	1422,56
4	13	1,0890	1422,56
14	15	1,5200	931,60
14	16	1,0910	1422,56
14	17	1,0910	1422,56
15	18	1,0960	1422,56
15	19	1,0960	1422,56
15	20	1,4180	1792,00
20	21	0,9650	2313,80

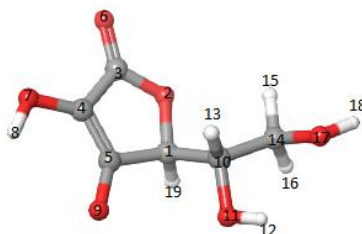
## Uglovi

	Redni broj atoma		$\Theta_{eq}$ / deg,	$k_{\Theta}$ / kJ·mol <sup>-1</sup> ·rad <sup>-2</sup>
2	1	3	108,90	209,30
2	1	14	110,70	209,30
2	1	4	108,90	209,30
3	1	14	110,70	209,30
3	1	4	108,90	209,30
14	1	4	110,70	209,30
1	2	10	109,00	201,00
1	2	11	109,00	201,00
1	2	9	109,00	201,00
10	2	11	109,30	148,60
10	2	9	109,30	148,60
11	2	9	109,30	148,60
1	3	8	109,00	201,00
1	3	7	109,00	201,00
1	3	6	109,00	201,00
8	3	7	109,30	148,60
8	3	6	109,30	148,60
7	3	6	109,30	148,60
1	4	13	109,00	201,00
1	4	12	109,00	201,00
1	4	5	109,00	201,00
13	4	12	109,30	148,60
13	4	5	109,30	148,60
12	4	5	109,30	148,60
1	14	15	110,60	334,90
1	14	16	106,20	215,60
1	14	17	106,20	215,60
15	14	16	110,60	110,90
15	14	17	110,60	110,90
16	14	17	108,40	148,60
14	15	18	105,80	148,60
14	15	19	105,80	148,60
14	15	20	109,40	316,90
18	15	19	107,20	148,60
18	15	20	111,80	192,20
19	15	20	111,80	192,20

15	20	21	111,90	240,70
Dijedarski uglovi				
	Redni broj atoma		$\delta / \text{deg}$	$k_{\phi} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
3	1	2	10	0,00
3	1	2	11	0,00
3	1	2	9	0,00
14	1	2	10	0,00
14	1	2	11	0,00
14	1	2	9	0,00
4	1	2	10	0,00
4	1	2	11	0,00
4	1	2	9	0,00
2	1	3	8	0,00
2	1	3	7	0,00
2	1	3	6	0,00
14	1	3	8	0,00
14	1	3	7	0,00
14	1	3	6	0,00
4	1	3	8	0,00
4	1	3	7	0,00
4	1	3	6	0,00
2	1	14	15	180,00
2	1	14	16	0,00
2	1	14	17	0,00
3	1	14	15	180,00
3	1	14	16	0,00
3	1	14	17	0,00
4	1	14	15	180,00
4	1	14	16	0,00
4	1	14	17	0,00
2	1	4	13	0,00
2	1	4	12	0,00
2	1	4	5	0,00
3	1	4	13	0,00
2	1	4	12	0,00
2	1	4	5	0,00
3	1	4	13	0,00
3	1	4	12	0,00
3	1	4	5	0,00
14	1	4	13	0,00
14	1	4	12	0,00
14	1	4	5	0,00
1	14	15	18	0,00
1	14	15	19	0,00
1	14	15	20	0,00
16	14	15	18	180,00
16	14	15	19	180,00
16	14	15	20	180,00
17	14	15	18	180,00

17	14	15	19	180,00	10,500
17	14	15	20	180,00	0,000
14	15	20	21	0,00	5,440
18	15	20	2	0,00	1,260
19	15	20	21	0,00	1,260

Askorbat (siva boja – C; bela boja – H, crvena boja – O)



Redni broj atoma	$q$	$A_r / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	0,220	12,010
2	-0,330	16,000
3	0,510	12,010
4	-0,552	12,010
5	0,375	12,010
6	-0,430	16,000
7	-0,404	16,000
8	0,355	1,009
9	-0,774	16,000
10	0,205	12,010
11	-0,683	16,000
12	0,418	1,009
13	0,060	1,009
14	0,145	12,010
15	0,060	1,009
16	0,060	1,009
17	-0,683	1,009
18	0,418	16,000
19	0,030	1,009

Veze

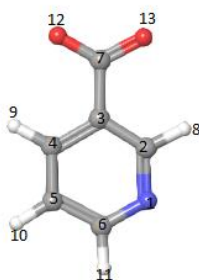
Redni broj atoma		$r_{\text{eq}} / \text{Å}$	$k_r / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{Å}^{-2}$
1	2	1,400	1962,29
1	5	1,400	1962,29
1	10	1,490	1673,60
1	19	1,091	1422,56
2	3	1,400	1962,29
3	6	1,240	2008,32
3	4	1,400	1962,29
4	5	1,400	1962,29
4	7	1,418	1792,00
5	9	1,418	1792,00
7	8	0,965	2313,80

	10	11	1,306	1951,42	
	10	13	1,091	1422,56	
	10	14	1,520	931,60	
	11	12	0,965	2313,80	
	14	15	1,091	1422,56	
	14	16	1,091	1422,56	
	14	17	1,306	1951,42	
	17	18	0,965	2313,80	
Uglovi	Redni broj atoma		$\Theta_{eq} / \text{deg}$ ,	$k_{\Theta} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{rad}^{-2}$	
	1	2	3	120,00	292,88
	2	3	6	120,00	336,96
	2	3	4	120,00	292,88
	2	1	19	109,50	209,20
	6	3	4	109,50	209,20
	3	4	7	109,50	209,20
	3	4	5	120,00	292,88
	4	7	8	113,00	146,44
	4	5	9	109,50	209,20
	4	5	1	120,00	292,88
	9	5	1	109,50	209,20
	5	1	2	120,00	292,88
	5	1	10	113,10	263,59
	5	1	19	110,60	110,90
	19	1	10	110,60	110,90
	1	10	14	109,50	167,34
	1	10	13	110,60	110,90
	1	10	11	109,40	316,90
	10	11	12	113,00	146,44
	10	14	15	110,60	110,90
	10	14	16	110,60	110,90
	10	14	17	109,40	316,90
	11	10	14	109,40	316,90
	13	10	11	111,80	192,20
	13	10	14	110,60	110,90
	14	17	18	113,00	146,44
	15	14	17	111,80	192,20
	16	14	15	108,40	148,60
	16	14	17	111,80	192,20

## Dijedarski uglovi

	Redni broj atoma			$\delta$ / deg	$k_{\phi}$ / kJ·mol <sup>-1</sup>
1	2	3	4	0,00	0,335
1	2	3	6	180,00	0,335
2	3	4	5	0,00	0,335
2	3	4	7	180,00	0,335
6	3	4	5	180,00	0,335
6	3	4	7	0,00	0,335
3	4	7	8	0,00	0,335
3	4	5	1	0,00	0,335
3	4	5	9	180,00	0,335
8	7	4	5	180,00	0,335
7	4	5	9	0,00	0,335
7	4	5	1	180,00	0,335
4	5	1	2	0,00	0,335
4	5	1	10	120,00	0,335
5	1	2	3	0,00	0,335
5	1	10	13	60,00	0,335
5	1	10	11	180,00	0,335
9	5	1	2	180,00	0,335
9	5	1	10	60,00	10,500
1	10	11	12	180,00	0,335
1	10	14	17	180,00	0,335
1	10	14	15	60,00	10,500
1	10	14	16	60,00	0,335
10	14	17	18	180,00	0,335
12	11	10	13	80,00	10,500
11	10	14	15	60,00	0,335
11	10	14	16	180,00	0,335
11	10	14	17	60,00	0,335
13	10	14	15	180,00	0,335
13	10	14	16	60,00	0,335
13	10	14	17	60,00	0,335
12	11	10	14	60,00	0,335
15	14	17	18	60,00	0,335
16	14	17	18	60,00	0,335
19	1	2	3	120,00	0,335
19	1	5	4	120,00	0,335
19	1	5	9	60,00	0,335
19	1	10	14	180,00	0,335
19	1	10	11	60,00	0,335
19	1	10	13	60,00	0,335

Nikotinat (siva boja – C; bela boja – H, crvena boja – O, plava boja – N)



Redni broj atoma	$q$	$A_r / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	-0,678	14,010
2	0,473	12,010
3	-0,407	12,010
4	0,227	12,010
5	-0,447	12,010
6	0,473	12,010
7	0,715	12,010
8	0,012	1,009
9	0,065	1,009
10	0,155	1,009
11	0,012	1,009
12	-0,800	16,000
13	-0,800	16,000

Veze

Redni broj atoma		$r_{\text{eq}} / \text{Å}$	$k_r / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{Å}^{-2}$
1	2	1,400	1962,29
2	3	1,400	1962,29
3	4	1,400	1962,29
4	5	1,400	1962,29
5	6	1,400	1962,29
6	1	1,400	1962,29
2	8	1,080	1535,53
4	9	1,080	1535,53
5	10	1,080	1535,53
6	11	1,080	1535,53
3	7	1,490	1673,60
7	12	1,278	1640,12
7	13	1,278	1640,12

Uglovi

Redni broj atoma			$\theta_{\text{eq}} / \text{deg}$	$k_{\theta} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{rad}^{-2}$
1	2	3	120,00	263,59
1	2	8	120,00	146,44
1	6	5	120,00	263,59
1	6	11	120,00	146,44
2	3	4	120,00	263,59
2	1	6	120,00	263,59

2	3	7	120,00	355,68
3	4	5	120,00	263,59
3	4	9	120,00	146,44
3	2	8	120,00	146,44
3	7	13	120,00	336,96
3	7	12	120,00	336,96
4	5	6	120,00	263,59
4	5	10	120,00	146,44
4	3	7	120,00	355,68
5	4	9	120,00	146,44
5	6	11	120,00	146,44
6	5	10	120,00	146,44
12	7	13	120,00	347,27

## Dijedarski uglovi

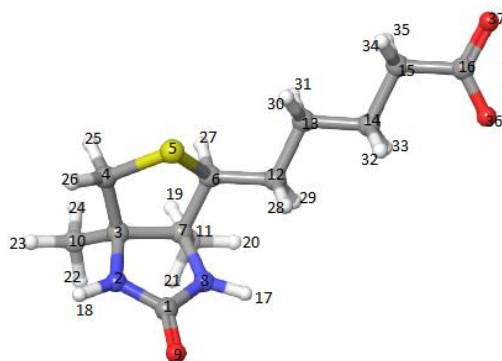
Redni broja atoma				$k_{\phi_1} /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$k_{\phi_2} /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$k_{\phi_3} /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	2	3	4	0,00	30,334	0,00
1	2	3	7	0,00	30,334	0,00
1	6	5	4	0,00	30,334	0,00
1	6	5	10	0,00	30,334	0,00
2	3	7	12	0,00	8,786	0,00
2	3	7	13	0,00	8,786	0,00
2	3	4	9	0,00	30,334	0,00
2	3	4	5	0,00	30,334	0,00
2	1	6	5	0,00	30,334	0,00
2	1	6	11	0,00	30,334	0,00
3	2	1	6	0,00	30,334	0,00
3	4	5	6	0,00	30,334	0,00
3	4	5	10	0,00	30,334	0,00
4	3	7	12	0,00	8,786	0,00
4	3	7	13	0,00	8,786	0,00
4	5	6	1	0,00	8,786	0,00
4	5	6	11	0,00	30,334	0,00
5	4	3	7	0,00	30,334	0,00
6	1	2	8	0,00	30,334	0,00
6	5	4	9	0,00	30,334	0,00
10	5	6	11	0,00	30,334	0,00
10	5	4	9	0,00	30,334	0,00
7	3	4	9	0,00	30,334	0,00
8	2	3	7	0,00	30,334	0,00

## "Improper" uglovi

Redni broj atoma				$\delta / \text{deg}$	$k_{\phi} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
2	3	1	8	0,00	62,800
3	4	2	7	0,00	62,800
4	5	3	9	0,00	62,800
5	6	4	10	0,00	62,800
6	1	5	11	0,00	62,800
7	3	12	13	0,00	62,800



Biotinat (siva boja – C; bela boja – H, crvena boja – O, plava boja – N, žuta boja – S)



Redni broj atoma	$q$	$A_r / \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$
1	0,885	12,010
2	-0,634	14,010
3	0,200	12,010
4	0,048	12,010
5	-0,335	32,060
6	0,108	12,010
7	0,200	12,010
8	-0,634	14,010
9	-0,616	16,000
10	-0,180	12,010
11	-0,180	12,010
12	0,108	12,010
13	-0,120	12,010
14	-0,120	12,010
15	-0,220	12,010
16	0,700	12,010
17	0,080	1,009
18	0,080	1,009
19	0,060	1,009
20	0,060	1,009
21	0,060	1,009
22	0,060	1,009
23	0,060	1,009
24	0,060	1,009
25	0,060	1,009
26	0,060	1,009
27	0,060	1,009
28	0,060	1,009
29	0,060	1,009
30	0,060	1,009
31	0,060	1,009
32	0,060	1,009
33	0,060	1,009
34	0,060	1,009
35	0,060	1,009

36	-0,800	16,000
37	-0,800	16,000

## Veze

Redni broj atoma		$r_{eq} / \text{\AA}$	$k_r / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{\AA}^{-2}$
1	2	1,335	2050,16
1	9	1,240	2008,32
1	8	1,335	2050,16
2	3	1,335	2050,16
2	18	1,010	1815,86
3	2	1,335	2050,16
3	4	1,335	2050,16
3	7	1,335	2050,16
3	10	1,490	1673,60
4	5	1,335	2050,16
4	12	1,490	1673,60
4	27	1,091	1422,56
5	6	1,335	2050,16
6	7	1,335	2050,16
6	26	1,091	1422,56
6	25	1,091	1422,56
7	8	1,335	2050,16
7	11	1,490	1673,60
8	17	1,010	1815,86
10	22	1,089	1422,56
10	23	1,089	1422,56
10	24	1,089	1422,56
11	19	1,089	1422,56
11	20	1,089	1422,56
11	21	1,089	1422,56
12	13	1,520	931,60
12	28	1,091	1422,56
12	29	1,091	1422,56
13	14	1,520	931,60
13	30	1,091	1422,56
13	31	1,091	1422,56
14	15	1,520	931,60
14	32	1,091	1422,56
14	33	1,091	1422,56
15	16	1,520	931,60
15	34	1,091	1422,56
15	35	1,091	1422,56
16	36	1,278	1640,12
16	37	1,278	1640,12

## Uglovi

Redni broj atoma			$\theta_{eq} / \text{deg}$ ,	$k_{\theta} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{rad}^{-2}$
1	2	3	120,00	292,88
1	2	18	109,50	209,20
1	8	7	120,00	292,88

---

1	8	17	109,50	209,20
2	3	4	120,00	292,88
2	3	7	120,00	292,88
2	3	10	109,50	167,34
3	2	18	109,50	209,20
3	4	5	120,00	292,88
3	4	27	109,50	209,20
3	7	6	120,00	292,88
3	7	8	120,00	292,88
3	7	11	109,50	167,34
3	10	22	110,60	110,90
3	10	23	110,60	110,90
3	10	24	110,60	110,90
4	5	6	120,00	292,88
4	3	7	120,00	292,88
4	12	13	109,50	167,34
4	12	28	110,60	110,90
4	12	29	110,60	110,90
5	6	7	120,00	292,88
5	6	25	109,50	209,20
5	6	26	109,50	209,20
5	4	12	109,50	167,34
5	4	27	109,50	209,20
6	7	8	120,00	292,88
6	7	11	109,50	167,34
7	6	25	109,50	209,20
7	6	26	109,50	209,20
7	8	17	110,60	110,90
7	11	19	110,60	110,90
7	11	20	110,60	110,90
7	11	21	110,60	110,90
8	1	9	109,50	251,04
8	7	11	109,50	167,34
9	1	2	109,50	251,04
10	3	4	109,50	167,34
12	4	3	109,50	167,34
12	4	27	110,60	110,90
12	13	30	110,60	110,90
12	13	31	110,60	110,90
12	13	14	109,50	167,34
13	12	28	110,60	110,90
13	12	29	110,60	110,90
13	14	15	109,50	167,34
13	14	32	110,60	110,90
13	14	33	110,60	110,90
14	13	30	110,60	110,90
14	13	31	110,60	110,90
14	15	16	109,50	167,34
14	15	34	110,60	110,90
14	15	35	110,60	110,90

15	14	32	110,60	110,90
15	14	33	110,60	110,90
15	16	36	120,00	336,96
15	16	37	120,00	336,96
19	11	20	109,30	148,60
19	11	21	109,30	148,60
20	11	21	109,30	148,60
22	10	23	109,30	148,60
22	10	24	109,30	148,60
23	10	24	109,30	148,60
25	6	26	109,50	146,44
28	12	29	108,40	148,60
30	13	31	108,40	148,60
32	14	33	108,40	148,60
34	15	35	108,40	148,60
34	15	16	110,60	110,90
35	15	16	110,60	110,90
36	15	37	120,00	347,27

## Dijedarski uglovi

Redni broj atoma				$\delta$ / deg	$k_{\phi} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	2	3	4	60,00	0,335
1	2	3	7	0,00	0,335
1	2	3	10	180,00	0,335
1	8	7	3	0,00	0,335
1	8	7	6	60,00	0,335
1	8	7	11	180,00	0,335
2	3	10	22	120,00	0,335
2	3	10	23	120,00	0,335
2	3	10	24	120,00	0,335
2	3	7	8	0,00	0,335
2	3	7	6	0,00	0,335
2	3	7	11	60,00	0,335
2	3	4	5	80,00	0,335
2	3	4	27	80,00	0,335
2	3	4	12	80,00	0,335
3	4	5	6	0,00	0,335
3	4	12	28	60,00	0,335
3	4	12	29	60,00	0,335
3	4	12	13	80,00	0,335
3	7	8	17	60,00	0,335
3	7	6	5	0,00	0,335
3	7	6	25	60,00	0,335
3	7	6	26	60,00	0,335
3	7	11	19	0,00	0,335
3	7	11	20	0,00	0,335
3	7	11	21	0,00	0,335
4	5	6	7	0,00	0,335
4	5	6	25	180,00	0,335

4	5	6	26	180,00	0,335
4	3	10	22	180,00	0,335
4	3	10	23	180,00	0,335
4	3	10	24	180,00	0,335
4	12	13	14	180,00	10,500
4	12	13	30	0,00	0,335
4	12	13	31	0,00	0,335
4	3	2	18	120,00	0,335
5	6	7	8	80,00	0,335
5	6	7	11	180,00	0,335
5	4	12	13	180,00	10,500
5	4	12	28	0,00	0,335
5	4	12	29	0,00	0,335
6	7	8	17	80,00	0,335
6	7	11	19	120,00	0,335
6	7	11	20	120,00	0,335
6	7	11	21	120,00	0,335
6	5	4	27	0,00	0,335
6	5	4	12	180,00	10,500
7	8	1	9	0,00	0,335
8	1	2	18	0,00	0,335
8	7	11	19	0,00	0,335
8	7	11	20	0,00	0,335
8	7	11	21	0,00	0,335
8	7	6	25	120,00	0,335
8	7	6	26	120,00	0,335
9	1	8	17	60,00	0,335
9	1	2	18	60,00	0,335
10	3	2	18	0,00	0,335
10	3	4	12	0,00	0,335
10	3	4	27	60,00	0,335
11	7	8	17	0,00	0,335
11	7	6	25	60,00	0,335
11	7	6	26	60,00	0,335
12	13	14	15	180,00	10,500
12	13	14	32	0,00	0,335
12	13	14	33	0,00	0,335
13	14	15	16	180,00	10,500
13	14	15	34	0,00	0,335
13	14	15	35	0,00	0,335
14	15	16	36	0,00	0,335
14	15	16	37	0,00	0,335
27	4	12	28	0,00	0,335
27	4	12	29	0,00	0,335
27	4	12	13	0,00	0,335
28	12	13	14	0,00	0,335
28	12	13	31	0,00	0,335
28	12	13	32	0,00	0,335
29	12	13	31	0,00	0,335
29	12	13	32	0,00	0,335

29	12	13	14	0,00	0,335
30	13	14	15	0,00	0,335
30	13	14	32	0,00	0,335
30	13	14	33	0,00	0,335
31	13	14	15	0,00	0,335
31	13	14	32	0,00	0,335
31	13	14	33	0,00	0,335
32	14	15	16	0,00	0,335
32	14	15	34	0,00	0,335
32	14	15	35	0,00	0,335
33	14	15	16	0,00	0,335
33	14	15	34	0,00	0,335
33	14	15	35	0,00	0,335
34	14	15	36	0,00	0,335
34	14	15	37	0,00	0,335
35	14	15	36	0,00	0,335
35	14	15	37	0,00	0,335

## BIOGRAFIJA



Aleksandar Tot je rođen u Bačkoj Palanci, 08.07.1989. Osnovnu školu, „Desanka Maksimović“ i gimnaziju „20. oktobar“ završio je sa odličnim uspehom za koji je nagrađen Vukovom diplomom. Trogodišnje studije hemije, smer kontrola kvaliteta i zaštita životne sredine, na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, završio je 2011. Godine sa prosekom ocena 9,82. Iste godine upisuje dvogodišnje master studije analitičke hemije koje završava 2013. Godine, nakon čega upisuje doktorske studije hemije na matičnom fakultetu. Mentor master rada iz oblasti jonskih tečnosti bio je prof. dr

Slobodan Gadžurić.

Tokom osnovnih i master studija, bio je stipendista Ministarstva prosvete i Fonda za mlade talente. U toku osnovnih studija boravio je šest nedelja na letnjoj školi hemije na Univerzitetu u Gracu, Austrija, dok je na master studijama bio predstavnik Srpskog hemijskog društva na zasedanju Evropske mreže mladih hemičara u Aveiru, 2012. godine.

Na doktorskim studijama, u periodu od 2014-2015 godine bio je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. U zvanje istraživača-pripravnik izabran je 17.04.2014. za užu naučnu oblast Analitička hemija na PMF-u u Novom Sadu. U zvanje istraživača-saradnika izabran je 25.02.2017. Trenutno je zaposlen na projektu „Pristupi održivosti i zelene hemije u razvoju ekološki pogodnih analitičkih metoda i skladištenju energije“ br. ON172012 čiji je rukovodilac prof. dr Slobodan Gadžurić.

Tokom doktorskih studija boravio je 2016 godine, tri meseca na Univerzitetu u Ljubljani pod mentorstvom prof. dr Marije Bešter-Rogač, kao stipendista COST akcije. U okviru Erasmus+ akcije boravio je 2018. godine pet meseci na Univerzitetu u Lulu u Francuskoj, pod mentorstvom prof. dr Abdenasera Idrisija.

Autor je 40 naučnih radova sa SCI liste i jedne monografije (izdavač Springer, 2019). Njegov indeks kompetencije iznosi 293,00, dok je broj heterocitata 213 (h-indeks 9). Član je Srpskog hemijskog društva (SHD), Hemijskog društva Vojvodine (HDV) i Evropske mreže mladih hemičara (EYCN). Dobitnik je nagrade „Dr. Zoran Đinđić, za najboljeg mladog naučnika i istraživača u 2016. godini“, koju dodeljuje Sekretarijat za nauku i tehnološki razvoj AP Vojvodine.

Angažovan je u izvođenju nastave na Katedri za analitičku hemiju Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine PMF-a u Novom Sadu, i to na vežbama iz Analitičke hemije I, Analitičke hemije II, Višeg kursa analitičke hemije, Primene računara u hemiji, Računanja u hemiji i Komplexa u analitičkoj hemiji.

**BIBLIOGRAFIJA NAUČNIH RADOVA:**Spisak rezultata M<sub>21a</sub>

1. Milan Vraneš, Sergej Ostojić, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Slobodan Gadžurić, *Experimental and computational study of guanidinoacetic acid self-aggregation in aqueous solution*, Food Chemistry, 237:53-57 (2017) IF=4,946

Spisak rezultata M<sub>21</sub>

1. Milan Vraneš, Nebojša Zec, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Sanja Dožić, Slobodan Gadžurić, *Density, electrical conductivity, viscosity and excess properties of 1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide + propylene carbonate binary mixtures*, J. Chem. Thermodynamics, 68, 98-108, (2014). IF=2.423
2. Slobodan Gadžurić, **Aleksandar Tot**, Nebojša Zec, Snežana Papović, Milan Vraneš, *Volumetric Properties of Binary Mixtures of 1-Butyl-1-Methylpyrrolidinium Tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate with N-Methylformamide, N-Ethylformamide, N,N-Dimethylformamide, N,N-Dibutylformamide, and N,N-Dimethylacetamide from (293.15 to 323.15) K*, J. Chem. Eng. Data, 59, 1225-1231, (2014). IF=2.045
3. Milan Vraneš, Snežana Papović, **Aleksandar Tot**, Nebojša Zec, Slobodan Gadžurić, *Density, excess properties, electrical conductivity and viscosity of 1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide +  $\gamma$ -butyrolactone binary mixtures*, J. Chem. Thermodynamics, 76, 161-171, (2014). IF=2.423
4. Milan Vraneš, Sanja Dožić, **Aleksandar Tot**, Slobodan Gadžurić, *Viscosity of Ammonium Nitrate + Formamide Mixtures*, J. Chem. Eng. Data, 59, 3365-3371, (2014). IF=2.045
5. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Nebojša Zec, Sanja Dožić, Slobodan Gadžurić, *Ideal and non-ideal behaviour of {1-butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide +  $\gamma$ -butyrolactone} binary mixtures*, J. Chem. Thermodynamics, 81, 66-76, (2015). IF=2.423
6. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Nebojša Zec, Snežana Papović, Slobodan Gadžurić, *Volumetric Properties of Binary Mixtures of 1-Butyl-3-Methylimidazolium Tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate with N-Methylformamide, N-Ethylformamide, N,N-Dimethylformamide, N,N-Dibutylformamide, and N,N-Dimethylacetamide from (293.15 to 323.15) K*, J. Chem. Eng. Data, 59, 3372-3379, (2014). IF=2.045
7. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Ksenija Pavlovic, Pavle Jovanov, Slobodan Gadžurić, *Volumetric and viscosimetric properties of N-methyl-2-pyrrolidone with  $\gamma$ -butyrolactone and propylene carbonate*, J. Chem. Thermodynamics, 91, 301-312, (2015). IF=2.679
8. Sanja Dožić; Nebojša Zec; **Aleksandar Tot**; Snežana Papović; Ksenija Pavlovic; Slobodan Gadžuric; Milan Vraneš, *Does the variation of the alkyl chain length on N1 and N3 of imidazole ring affect physicochemical features of ionic liquids in the same way?* J. Chem. Thermodynamics, 93, 52-59, (2016). IF=2.679



9. Stevan Armaković, Sanja Armaković, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Slobodan Gadžurić, *DFT study of 1-butyl-3-methylimidazolium salicylate: a third generation ionic liquid*, J. Mol. Model, 21, 246, (2015). IF=1.867
10. **Aleksandar Tot**, Stevan Armaković, Sanja Armaković, Slobodan Gadžurić, Milan 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
11. Milan Vraneš, Stevan Armaković, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Nebojša Zec, Sanja Armaković, Nemanja Banić, Biljana Abramović, Slobodan 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
12. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Stevan Armaković, Sanja Armaković, Slobodan Gadžurić, *Structure making properties of 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazolium chloride ionic liquid*, J. Chem. Thermodynamics, 95, 174-179, (2016). IF=2.679
13. Aleksandra Dimitrijević, Nebojša Zec, Nikola Zdolšek, Sanja Dožić, **Aleksandar Tot**, Slobodan Gadžurić, Milan Vraneš, Tatjana Trtić-Petrović, *Aqueous biphasic system formation using 1-alkyl-3-ethylimidazolium bromide ionic liquids as new extractants*, J. Ind. Eng. Chem, 40, 152-160, (2016). IF=4.179
14. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Suzana Jovanović-Šanta, Maja Karaman, Sanja Dožić, Kristina Tešanović, Vesna 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
15. Milan Vraneš, Ivana Borišev, **Aleksandar Tot**, Stevan Armaković, Sanja Armaković, Danica Jović, Slobodan Gadžurić, Aleksandar Đorđević, *Self-assembling, reactivity and molecular dynamics of fullerene nanoparticles*, Phys. Chem. Chem. Phys, 19(1), 135-144, (2017). IF=4,449
16. Slobodan Gadžurić, **Aleksandar Tot**, Stevan Armaković, Sanja Armaković, Jovana Panić, Branislav Jović, Milan Vraneš, *Uncommon structure making/breaking behaviour of cholinium taurate in water*, J. Chem. Thermodyn. 107, 58-64, (2017), IF=2.726
17. Snežana Papović, Slobodan Gadžurić, **Aleksandar Tot**, Marija Bešter-Rogač, Milan Vraneš, Ksenija Pavlović, *A comparative study on the interactions of [bmim][NTf<sub>2</sub>] ionic liquid with selected four- to seven-membered-ring lactones*, J. Chem. Thermodyn. 107, 170-181, (2017), IF=2.726
18. Aleksandra Dimitrijević, Ljubiša Ignjatović, **Aleksandar Tot**, Milan Vraneš, Nebojša Zec, Slobodan Gadžurić, Tatjana Trtić-Petrović, *Simultaneous extraction of pesticides of different polarity applying aqueous biphasic systems based on ionic liquids*, Journal of Molecular Liquids 243:646-653 (2017) IF=4,513
19. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Dragana Četojević-Simin, Siniša Markov, Aleksandra Večićanski, Mirjana Popsavin, Slobodan Gadžurić, *Physicochemical features and toxicity of some vitamin based ionic liquids*, Journal of Molecular Liquids 247:411-424 (2017) IF=4,513
20. Milan Vraneš, Jovana Panić, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Maksim Rapaić, Slobodan Gadžurić, *Interaction of D-panthenol with water molecules – Experimental and computational study*, J. Chem. Thermodynamics 118:34-42 (2018) IF=2,726
21. **Aleksandar Tot**, Milan Vraneš, Ivana Maksimović, Marina Putnik-Delić, Milena Daničić, Sanja Belić, Slobodan 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

22. Tatjana Trtić-Petrović, Aleksandra Dimitrijević, Nikola Zdolšek, Jelena Đorđević, **Aleksandar Tot**, Milan Vraneš, Slobodan 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
23. **Aleksandar Tot**, Crtomir Podlipnik, Marija Bešter-Rogač, Slobodan Gadžurić, Milan 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
24. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Jovana Panić, Slobodan Gadžurić, *Is choline kosmotrope or chaotrope?* J. Chem. Thermodynamics, 124: 65-73 (2018), IF=2,726
25. Gyöngyi Vastag, Abdul Shaban, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Sanja Belić, Slobodan 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
26. Jovana Panić, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Sergej Ostojić, Slobodan Gadžurić, *The organisation of water around creatine and creatinine molecules*, The Journal of Chemical Thermodynamics 128:103-109 (2019). IF=2,631
27. Milan Vraneš, Jovana Panić, **Aleksandar Tot**, Snežana Papović, Sergej Ostojić, Slobodan Gadžurić, *The solvation properties and effect of D-fructose on taste behavior of Citrus aurantium active components in aqueous solutions*, Food&Function, 9: 5569 – 5579 (2018) IF=3,289
28. Milan Vraneš, Jovana Panić, **Aleksandar Tot**, Mirjana Popsavin, Ana Jocić, Slobodan Gadžurić, *Physicochemical characterization of choline based ionic liquids with chelating anions*, The Journal of Chemical Thermodynamics, 131: 80-87 (2019) IF=2,631
29. Milan Milutinović, Petar Čanović, Dragana Stevanović, Romana Masnikosa, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Milan Zarić, Bojana Simović-Marković, Maja Misirkic, Ljubica Vučević, Maja Savić, Vladimir Jakovljević, Vladimir Trajković, Vladislav Voarević, Tatjana Kanjevac, Ana Rilak, *Newly Synthesized Heteronuclear Ruthenium(II)/Ferrocene Complexes Suppress the Growth of Mammary Carcinoma in 4T1-Treated BALB/c Mice by Promoting Activation of Antitumor Immunity*, Organometallics, 37(22): 4250-4266 (2018) IF=4,051
30. Renato Tomaš, **Aleksandar Tot**, Jure Kuhar, Marija Bešter-Rogač, *Interactions in aqueous solutions of imidazolium chloride ionic liquids [C<sub>n</sub>mim][Cl] (n = 0,1,2,4,6,8) from volumetric properties, viscosity B-coefficients and molecular dynamics simulations*, J. Mol. Liq. 254, 267-271 (2018) IF=4,513
31. Snežana Radisavljević, Ioannis Bratsos, Andreas Scheurer, Jana Korzekwa, Romana Masnikosa, **Aleksandar Tot**, Nevenka Gligorijević, Siniša Radulović, Ana Rilak Simović, *New gold pincer-type complexes: synthesis, characterization, DNA binding studies and cytotoxicity*, Dalton Trans. 47, 13696-13712 (2018) IF=4,177.
32. Milan Vraneš, Lidija Petrović, Slobodan Gadžurić, Dragana Četojević-Simin, Aleksandra Ranitanović, Dragoljub Cvetković, Snežana Papović, **Aleksandar Tot**, Jovana Panić, Jelena Milinković, *Aggregation Properties and Toxicity of Newly Synthesized Thiazolium Based Surfactants – Thermodynamic and Computational Study*, The Journal of Chemical Thermodynamics, 131: 599-612 (2019) IF=2,631
33. Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Slobodan Gadžurić, Nenad Janković, *What is the taste of vitamin-based ionic liquids?* J. Mol. Liquids, 276, 902-909 (2019). IF=4,513

34. Nenad Janković, Jovana Trifunović Ristovski, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Tatjana Stanojković, Marija Đorđić Crnogorac, Nina Petrović, Ivana Boljević, Ivana Matić, Goran Bogdanović, Momir Mikov, Zorica Bugarčić, *Discovery of the Biginelli hybrids as novel caspase-9 activators in apoptotic machines: Lipophilicity, molecular docking study, influence on angiogenesis gene and miR-21 expression levels*, Bioorganic Chemistry, 86: 569-582 (2019) IF=3,939

Spisak rezultata M<sub>22</sub> (12x5=60)

1. Aleksandra Dimitrijević, Tatjana Trtić-Petrović, Milan Vraneš, Snežana Papović, **Aleksandar Tot**, Sanja Dožić, Slobodan Gadžurić, *Liquid-Liquid Equilibria in Aqueous 1-Alkyl-3-Methylimidazolium and 1-Butyl-3-Ethylimidazolium Based Ionic Liquids*, J. Chem. Eng. Data, 61(1), 549-555, (2016) IF=2.045
2. Stevan Armaković, Sanja Armaković, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Slobodan Gadžurić, *Determination of reactive properties of 1-butyl-3-methylimidazolium taurate ionic liquid employing DFT calculations*, J Mol Liq, 222, 796-803 (2016) IF=2,74
3. Jelena Petronijević, Nenad Janković, Tatjana Stanojković, Nenad Joksimović, Nađa Grozdanić, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Zorica Bugarčić, *Biological evaluation of selected 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: Molecular docking study*, Archiv der Pharmazie, 351(5), str- (2018). IF=2.228
4. **Aleksandar Tot**, Milan Vraneš, Ivana Maksimović, Marina Putnik-Delić, Milena Daničić, Slobodan 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
5. Nenad Joksimović, Nenad Janković, Jelena Petronijević, Dejan Baskić, Suzana Popović, Danijela Todorović, Milan Zarić, Olivera Klisurić, Milan Vraneš, **Aleksandar Tot**, Zorica Bugarčić, *Synthesis, Anticancer Evaluation and Synergistic Effects with cisplatin of Novel Palladium Complexes: DNA, BSA Interactions and Molecular Docking Study*, Medicinal Chemistry, doi: 10.2174/1573406415666190128095732 (2019). IF=2,631

Spisak rezultata M<sub>14</sub> (2x4=8)

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



**Mesto i adresa:**

MA Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

**Fizički opis rada:**

FO (Broj poglavlja:8, Stranica: 227, Lit. citata: 212, Tabela: 27, Slika i grafikona: 73)

**Naučna oblast:**

NO Hemija

**Naučna disciplina:**

ND Fizička Hemija, Zelena Hemija

**Predmetna odrednica/****Ključne reči:** Jonske tečnosti, sinteza, fizičko-hemijska svojstva, računarske

UDK simulacije, toksičnost

**Čuva se:**

ČU Biblioteka Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, PMF Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

**Važna napomena:**

VN Nema

**Izvod:**

IZ

U ovoj doktorskoj disertaciji sintetisane su dve različite klase jonskih tečnosti, na bazi imidazolijuma i holinijuma, sa ciljem snižavanja toksičnosti. Imidazolijumove jonske tečnosti su funkcionalizovane hidroksilnom i etarskom grupom u bočnom lancu. Uspešnost sinteza jonskih tečnosti potvrđena je snimanjem IC i NMR spektara. Izmerene su gustine, viskoznosti i provodljivosti čistih imidazolijumovih i holinijumskih jonskih tečnosti. Na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata, potpomognutim računarskim simulacijama diskutovana je strukturna organizacija između katjona i anjona. Utvrđeno je da prisustvo hidroksilne grupe u bočnom lancu imidazolovog katjona, značajno utiče na lokaciju anjona i samim tim na makroskopska svojstva. U nastavku su izmerene gustine i viskoznosti vodenih rastvora sa ciljem dobijanja informacija o uticaju dodatka holinijumskih i imidazolijumovih jonskih tečnosti na strukturu vode. Na osnovu  $B$  koeficijenta iz viskoznosti, ekspanzibilnosti i rezultata simulacija molekulske dinamike, utvrđeno je da sve jonske tečnosti imaju *structure making* osobine. Takođe, na osnovu izračunatih specifičnih molarnih zapremina i doking analize na receptoru za gorak ukus, ustanovljeno je da vodeni rastvori holinijumskih jonskih tečnosti imaju gorak ukus.

Toksičnost funkcionalizovanih imidazolijumovih jonskih tečnosti ispitana je na nekoliko biljnih vrsta (pšenica, ječam i krastavac), kao i na larvama *A. salina* i ćelijskoj liniji MRC-5. Potvrđeno je

da uvođenje hidroksilne grupe u alkil niz najviše se redukuju toksičnosti imidazolijumovih jonskih tečnosti, dok je uticaj etarske grupe na smanjenje toksičnosti značajno manji. Ispitivanje citotoksičnosti i antibakterijske aktivnosti ukazalo je da holinijumske jonske tečnosti se mogu smatrati netoksičnima, i pokazuju benignije dejstvo u poređenju sa njihovim polaznim komponentama (askorbinska kiselina, biotin i nikotinska kiselina).

**Datum prihvatanja**

**teme od strane NN veća:** 19.01.2017. (Senat 09.02.2017.)

DP

**Datum odbrane:**

2019.

DO

**Članovi komisije:**

**(Naučni stepen/ime i prezime/zvanje/fakultet)**

KO

Predsednik:

dr Slobodan Gadžurić, redovni profesor PMF u Novom Sadu

Član:

dr Milan Vraneš (mentor), vanredni profesor PMF u Novom Sadu

Član:

dr Marija Bešter-Rogač, redovni profesor FKKT u Ljubljani

Član:

dr Ivana Maksimović, redovni profesor Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu

Član:

dr Ivona Radović, redovni profesor TMF u Beogradu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF NATURAL SCIENCES & MATHEMATICS  
KEYWORDS DOCUMENTATION**

**Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Document type:**

TD Monography

**Type of records:**

TR Textual material, printed

**Contents code:**

CC PhD thesis

**Author:**

AU Aleksandar S. Tot

**Mentor:**

MN Prof. dr Milan Vraneš

**Title:**

TI „Design, physico-chemical characterisation, toxicity and application of newly class of functionalized ionic liquids“

**Language of text:**

LT Serbian

**Language of abstract:**

LA Serbian and English

**Country of publication:**

CP Republic of Serbia

**Locality of publication:**

LP AP Vojvodina

**Publication Year:**

2019.

**Publisher:**

PU Autor reprint

**Publ. Place:**

PP Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

<b>Physical description:</b> PD	(Chapters: 8, Pages: 227, References: 212, Tables: 27, Figures and graphs: 73)
<b>Scientific field:</b> SF	Chemistry
<b>Scientific discipline:</b> SD	Physical chemistry, Green chemistry
<b>Subject/ Key words:</b> SKW UC	Ionic liquids, synthesis, physico-chemical characterisation, computational simulations, toxicity
<b>Holding data:</b> HD	Faculty of Science, Library of Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection, Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3
<b>Abstract:</b> AB	<p>In this doctoral thesis, ionic liquids based on imidazolium and cholinium cation were synthesized, in order to obtain new class of ILs with reduced toxicity. Imidazolium based ionic liquids were functionalized with hydroxyl and ether group in order to reduce their lipophilicity. All newly synthesized compounds were confirmed by measuring IR and NMR spectra. For pure ionic liquids, density, conductivity and viscosity were measured. Based on the obtained experimental results supported with results of molecular simulations, it was concluded that presence of oxygen in alkyl side chain of imidazolium ionic liquids significantly contribute to position of anion.</p> <p>Further, density and viscosity of diluted aqueous ILs solutions were measured with a purpose to investigate their influence on water structure. Based on obtained values for viscosity B coefficient, expansibility and from MD simulations, all ionic liquids express structure making tendency. From calculated specific apparent molar volumes for cholinium ionic liquids it was noted bitter taste.</p> <p>The toxicity of functionalized imidazolium ionic liquids was investigated on different plant species (wheat, barley and cucumber), on larvae of <i>A. salina</i> and cell line MRC-5. From obtained results it was concluded that introduction of hydroxyl group in alkyl side chain reduce toxicity significantly more than ether group. Experiments on cytotoxicity and antibacterial effects allowed to conclude that those newly synthesized cholinium ionic liquids can be considered as non-toxic.</p>



**Accepted by the  
Scientific Board on:** 19.01.2017. (Senat 09.02.2018.)  
ASB

**Defended:** 2019.  
DE

**Thesis defend board:**  
DB

**President:** dr Slobodan Gadžurić, Full Professor,  
Faculty of Science, Novi Sad

**Member (Supervisor):** dr Milan Vraneš, Associate Professor,  
Faculty of Science, Novi Sad

**Member:** dr Marija Bešter-Rogač, Full Professor,  
Faculty for Chemistry and Chemical Technology, Ljubljana

**Member:** dr Ivana Maksimović, Full Professor,  
Faculty of Agriculture, Novi Sad

**Member:** dr Ivona Radović, Full Professor,  
Faculty of Technology and Metallurgy, Beograd