

Институт за сајпасан
Штошовић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Јелене Тошовић**

На редовној седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 24.10.2018. године (број одлуке 750/XVI-1) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 14.11.2018. године (број одлуке IV-01-895/7) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

„Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине“

кандидата **Јелене Тошовић**, мастер хемичара за истраживање и развој.

Јелена Тошовић поднела је рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Чланови Комисије имали су детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прегледали, проценили научни квалитет дисертације и указали на потребне корекције у сврху побољшања квалитета презентације научног материјала и добијених резултата. Кандидат је усвојио све сугестије Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Научни садржај предложене докторске дисертације кандидата Јелене Тошовић једним делом обухвата испитивање структурних особина, а другим делом испитивање антиоксидативног потенцијала хлорогенске киселине. Посебна пажња је усмерена ка термодинамичком и кинетичком испитивању механизма антиоксидативног деловања овог једињења.

Антиоксиданти су једињења која могу да спрече или значајно смање оксидативни стрес и тако заштите ћелије од оштећења. У последње време интензивно се проучава активност антиоксиданата који се у организам уносе путем хране. Једна од најзаступљенијих група антиоксиданата који се налазе у храни су фенолне киселине, од којих можемо издвојити хлорогенску киселину. Кафа, јагоде, ананас, јабуке, сунцокрет и боровнице су богате фенолним једињењима од којих је најзаступљенија хлорогенска киселина.



Хемијске особине хлорогенске киселине су одговорне за њену изражену биолошку активност. У живим системима понаша се као моћни антиоксидант. Познато је да врло ефикасно неутралише слободно радикалске врсте. Захваљујући томе, хлорогенска киселина има важну улогу у спречавању појединих хроничних болести које изазива оксидативни стрес. Хватањем различитих слободних радикала, хлорогенска киселина спречава и деструктивне ефекте које те врсте проузрокују на DNA. Показано је и да су антиоксидативне особине ове киселине одговорне за смањивање запаљења и фиброзе јетре. Конзумирање суплемената који су богати хлорогенском киселином има делотворне ефекте приликом лечења дијабетеса, гојазности и хепатичне стеатозе. Такође, показано је да се хипогликемијска и хиполипидемијска активност манифестује због учествовања овог једињења у регулацији метаболизма глукозе и липида. Експерименти вршени на мишевима доказали су да хлорогенска киселина смањује нежељене ефекте који настају приликом лечења канцера цисплатином на тај начин што умањује оксидативни стрес, инфламацију, апоптозу, као и аутофагију, при чему побољшава регенерацију бубрега. Утврђена је и антиканцерогена активност хлорогенске киселине и њених структурних изомера, на тај начин што је мерена моћ инхибирања липидне пероксидације нуклеинских киселина у *in vitro* и *in vivo* условима. *In vivo* испитивања на пацовима су показала да хлорогенска киселина штити од исхемије. Хлорогенска киселина спречава и настанак оксидативног стреса који настаје услед третирања биљака паракват хербицидом на тај начин што хвата $O_2^{\bullet-}$. Међутим, структурне карактеристике хлорогенске киселине, за које се зна да су у уској вези са антиоксидативним потенцијалом неког једињења, нису разјашњене. Такође, механизми антиоксидативног дејства ове фенолне киселине нису до сада испитивани.

2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Физичке органске хемије

Докторска дисертација под насловом „Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине” кандидата Јелене Тошовић, припада научној области Хемија, ужа научна област Физичка хемија и Органска хемија. Предмет изучавања ове докторске дисертације је испитивање структурних особина, као и испитивање антиоксидативног потенцијала хлорогенске киселине. Посебна пажња је усмерена ка термодинамичком и кинетичком испитивању механизма антиоксидативног деловања овог једињења. На основу добијених резултата, могу се извести следећи закључци:

Детаљна конформациона анализа је показала да хлорогенска киселина (**5CQA**) постоји као комплексна смеша различитих конформера, при чему је и у гасовитој фази и у раствору заступљеност неколицине најстабилнијих конформера преко 99 %. Заједничка особина свих ових конформера је да карбоксилни водоник H8 није окренут ка карбоксилном кисеонику O7, већ ка кисеонику O1 из суседне хидроксилне групе. Наиме, изражено негативно наелектрисани атоми O1 и O3 граде јаке O8–H8···O1 и O1–H1···O3 водоничне везе које утичу на оријентацију хидроксилних група на хинском делу молекула. На тај начин четири водоничне везе граде O–H···O ланце који стабилизују молекул. У гасовитој фази најстабилнији конформер поседује O4–H4···O9' водоничну везу, док је структура у раствору окарактерисана O4–H4···O10' водоничном везом.

Предложени најстабилнији конформер **5CQA** у раствору је у савршеној сагласности са структуром добијеном помоћу софистицираних NMR експеримената које су извели Форино и његови сарадници.

Експериментално добијени Raman-ски и NMR спектри **5CQA** су у сагласности са постојећим резултатима из литературе. Веома добро слагање између симулираних и експерименталних спектра је такође доказ да су атоми у молекулу **5CQA** правилно распоређени. Најзначајнији узрок, који води ка одступању симулираних од експерименталних вредности за положаје трака у вибрационим спектрима, свакако је чињеница да се при прорачунима у обзир узима изоловани молекул. На тај начин се занемарују интермолекулске интеракције, које су од изузетне важности за реалан молекул у чврстом стању. Код појединих атома се израчунате вредности за хемијска померања значајно разликују од експерименталних. Најочигледнија неслагања се јављају на атомима C2' и C6' (ротација ароматичног прстена око C1'–C7' једноструке везе), као и на атому C8' (ротација око C8'–C9' једноструке везе). Изненађујуће добро слагање између експерименталног и симулираног ¹H-NMR спектра је последица ограничене флексибилности хинског дела услед присуства усмерених водоничних веза. NLMO кластери су омогућили информативан опис UV спектра молекула **5CQA**. Као што је и очекивано, UV траке потичу од $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$ прелаза. Одлика свих електронских прелаза је мала просторна сепарација, док је енергетска сепарација пропорционална ексцитационој енергији.

Најстабилније конформације структурних изомера молекула **5CQA**, неохлорогенска (**3CQA**) и криптохлорогенска киселина (**4CQA**), су такође утврђене детаљном конформационом анализом. И за ове структуре је карактеристично да је карбоксилни водоник окренут ка кисеонику суседне хидроксилне групе, а не ка карбоксилном кисеонику.

Из сваке од кафеоилхинских киселина могу да настану два радикала и два анјона. Услед боље делокализације спинске густине и негативног наелектрисања $x\text{CQA}4^{\bullet}$ радикали и $x\text{CQA}4^-$ анјони су стабилнији од одговарајућих $x\text{CQA}3^{\bullet}$ радикала и $x\text{CQA}3^-$ анјона. Идентична ситуација је уочена и код молекула кафеинске киселине (**CA**). Особине хидроксициметног дела у одговарајућим радикалима, анјонима и радикал катјонима добијеним из све четири киселине су веома сличне и практично не зависе од положаја естерификације. Хински део остаје непромењен у свим новонасталим реактивним врстама. Последица тога је да све четири фенолне киселине имају сличне вредности термодинамичких параметара: BDE (*Bond Dissociation Enthalpy*), PA (*Proton Affinity*), ETE (*Electron Transfer Enthalpy*), IP (*Ionisation Potential*) и PDE (*Proton Dissociation Enthalpy*). Из свега наведеног се може закључити да **CA** и кафеоилхинске киселине испољавају веома сличну антиоксидативну активност. Добијени резултат је у сагласности са резултатима добијеним помоћу различитих експерименталних тестова.

За потребе одређивања термодинамичких параметара систематично је испитана и енталпија солватисаног протона и електрона у двадесет најчешће коришћених растварача различите поларности помоћу једанаест теоријских модела. На основу добијених вредности термодинамичких параметара откривено је да ни једна од испитиваних фенолних киселина не подлеже SET-PT (*Single Electron Transfer – Proton*

Transfer) механизму. Може се претпоставити да је у неполарним растварачима НАТ (*Hydrogen Atom Transfer*) главни реакциони пут, док су у поларним растварачима НАТ и SPLET (*Sequential Proton Loss Electron Transfer*) компетитивни механизми.

ESR (*Electron Spin Resonance*) експерименти су показали да је 5CQA селективна према DPPH•, HO• и HOO•/O₂^{-•} радикалима. Узимајући у обзир да су ESR експерименти извођени у киселој средини, термодинамичка испитивања искључују могућност да било који од испитиваних радикала подлеже SPLET и SET-PT механизмима. Откривено је да у воденом раствору ниједан механизам није погодан за реакцију између 5CQA и O₂^{-•}, што води ка закључку да је у киселој средини HOO• одговоран за понашање HOO•/O₂^{-•} смеше. НАТ и RAF (*Radical Adduct Formation*) су повољни реакциони механизми у случају реакција 5CQA са HOO• и HO•, док је у случају DPPH• радикала једини очекивани механизам НАТ.

Применом QM-ORSA (*Quantum Mechanics-based test for Overall free Radical Scavenging Activity*) рачунарске методологије добијено је да 5CQA и тролокс (Tx) са HO• радикалом реагују преко НАТ и RAF механизма, док је у случају CH₃OO• радикала НАТ једини могући реакциони пут у неполарним растварачима. 5CQA је реактивнија према HO•, док је према CH₃OO• мање реактивна од Tx.

Антиоксидативни механизми 5CQA и Tx у поларној базној средини су знатно комплекснији. На рН = 7.4 5CQA постоји у облику моноанјона (87 %) и дианјона (13 %), док се Tx доминантно налази у облику моноанјона (> 99 %).

У реакцији са HO• радикалом 5CQA⁻ подлеже НАТ и RAF механизмима. У базној средини је омогућен губитак протона, што води ка настанку 5CQA²⁻. 5CQA²⁻ даље спонтано предаје електрон HO• радикалу. Хидроксидни анјон преузима протон од насталог 5CQA^{•-}. Три везане реакције одговарају SPLET и SET-PT механизмима. Откриће да при физиолошким условима 5CQA у присуству HO• радикала подлеже SET-PT механизму је веома интригантно, јер је познато да се SET-PT механизам одиграва веома ретко. Даље, у реакцији 5CQA^{•-} са HO• добијају се хинон анјон и вода, као и [5CQA-OH]⁻, преко НАТ и RAF реакционих путева. У ова два случаја је испитиван феномен – реактивност у два спинска стања, који имплицира да се трансформација триплетних реактаната у синглетне производе догађа на две површине потенцијалне енергије. Наиме, раздвојени реактанти постоје у облику дублета. Како прилазе један другом, пролазе кроз тачку у којој долази до инверзије спина, при чему учесници реакције спонтано прелазе у значајно стабилније синглетне производе. Све реакције дианјона су контролисане дифузијом. Из овог разлога је његов допринос у хватању HO• подједнако важан као и допринос заступљенијег моноанјона. Израчуната константа брзине износи $4.83 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ и у савршеној је сагласности са експерименталном вредношћу од $3.34 \pm 0.19 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

5CQA⁻ са CH₃OO• радикалом реагује искључиво преко НАТ механизма и реакција је значајно спорија од оне са HO•. НАТ реакција између 5CQA²⁻ са CH₃OO• је изузетно спора, тако да се може закључити да при физиолошким условима овај реакциони пут не доприноси антиоксидативним особинама 5CQA.

Упркос израженим разликама везаним за оперативне реакционе путеве, као и за њихове константе брзина, редослед реактивности **5CQA** према изабраним радикалима је исти у поларној и неполарној средини.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у области Физичке органске хемије

Јелена Тошовић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из области Физичке органске хемије из чега је проистекао већи број научних публикација, у реномираним научним часописима међународног значаја (катеорије M20). Поред тога, кандидат је учествовао на бројним научним конференцијама, како домаћег, тако и међународног карактера. Резултати досадашњег истраживачког рада Јелене Тошовић објављени су у међународним научним часописима (укупно 16), домаћим научним часописима (укупно 6), у виду саопштења на међународним (укупно 8) и домаћим (укупно 2) научним скуповима, што збирно чини 32 библиографске јединице.

Радови објављени у међународним научним часописима:

1. **J. Tošović**, S. Marković, Reactivity of chlorogenic acid towards hydroxyl and methyl peroxy radicals relative to trolox in nonpolar media, *Theor. Chem. Acc.* 137 (2018) 76.
IF₂₀₁₇ = 1.545 (Chemistry, Physical, 106/146), **M23**, ISSN: 1432-881X, DOI: 10.1007/s00214-018-2251-y
2. A. Burmuđžija, S. Marković, J. Muškinja, A. Pejović, **J. Tošović**, Influence of counterion on methylation of some ambident nucleophiles. DFT study, *React. Kinet. Mech. Cat.* 123(1) (2018) 201-214.
IF₂₀₁₇ = 1.515 (Chemistry, Physical, 107/146), **M23**, ISSN: 1878-5190, DOI: 10.1007/s11144-017-1263-2
3. **J. Tošović**, S. Marković, J. M. Dimitrić Marković, M. Mojović, D. Milenković, Antioxidative mechanisms in chlorogenic acid, *Food Chem.* 237 (2017) 390–398.
IF₂₀₁₇ = 4.946 (Chemistry, Applied, 5/71), **M21a**, ISSN: 0308-8146, DOI:10.1016/j.foodchem.2017.05.080
4. **J. Tošović**, S. Marković, Reproduction and interpretation of the UV-vis spectra of some flavonoids, *Chem. Pap.*, 71 (2017) 543–552.
IF₂₀₁₇ = 0.963 (Chemistry, Multidisciplinary, 131/171), **M23**, ISSN: 0366–6352, DOI: 10.1007/s11696-016-0002-x
5. **J. Tošović**, S. Marković, Structural and antioxidative features of chlorogenic acid, *Croat. Chem. Acta*, 89 (2016) 535-541.
IF₂₀₁₆ = 0.586 (Chemistry, Multidisciplinary, 144/166), **M23**, ISSN: 0011–1643, DOI: 10.5562/cca3026
6. S. Marković, **J. Tošović**, Comparative study of the antioxidative activities of caffeoylquinic and caffeic acids, *Food Chem.*, 210 (2016) 585–592.
IF₂₀₁₆ = 4.529 (Chemistry, Applied, 6/72), **M21a**, ISSN: 0308-8146, DOI:10.1016/j.foodchem.2016.05.019

7. S. Marković, **J. Tošović**, J. M. Dimitrić Marković, Synergic application of spectroscopic and theoretical methods to the chlorogenic acid structure elucidation, *Spectrochim. Acta A* 164 (2016) 67–75.
IF₂₀₁₆ = 2.536 (Spectroscopy, 12/42), **M21**, ISSN: 1386-1425, DOI:10.1016/j.saa.2016.03.044
8. Z. Marković, **J. Tošović**, D. Milenković, S. Marković, Revisiting the solvation enthalpies and free energies of the proton and electron in various solvents, *Comput. Theor. Chem.*, 1077 (2016) 11–17.
IF₂₀₁₆ = 1.549 (Chemistry, Physical, 101/146), **M23**, ISSN: 2210-271X, DOI:10.1016/j.comptc.2015.09.007
9. S. Marković, J. Tošović, Application of Time-Dependent Density Functional and Natural Bond Orbital Theories to the UV–vis Absorption Spectra of Some Phenolic Compounds, *J. Phys. Chem. A*, 119 (2015) 9352–9362.
IF₂₀₁₅ = 2.883 (Chemistry, Physical, 55/144), **M22**, ISSN: 1089-5639, DOI: 10.1021/acs.jpca.5b05129
10. S. Marković, Lj. Mitrović, J. Đurđević, **J. Tošović**, Z. Petrović, Alkylation of potassium ethyl acetoacetate: HSAB versus Marcus theory, *Comput. Theor. Chem.*, 1066 (2015) 14–19.
IF₂₀₁₅ = 1.403 (Chemistry, Physical, 104/144), **M23**, ISSN: 2210-271X, DOI:10.1016/j.comptc.2015.05.005
11. S. Radenković, **J. Tošović**, J. Đurđević Nikolić, Local aromaticity in naphtho-annelated fluoranthenes: Can the five-membered rings be more aromatic than the six-membered rings?, *J. Phys. Chem. A*, 19 (2015) 4972–4982.
IF₂₀₁₅ = 2.883 (Chemistry, Physical, 55/144), **M22**, ISSN: 1089-5639, DOI: 10.1021/acs.jpca.5b01817
12. S. Radenković, **J. Tošović**, R. W. A. Havenith, P. Bultinck, Ring currents in benzo- and benzocyclobutadieno-annelated biphenylene derivatives, *Chem. Phys. Chem.* 16 (2015) 216–222.
IF₂₀₁₅ = 3.138 (Chemistry, Physical, 50/144), **M22**, ISSN: 1439-4235, DOI: 10.1002/cphc.201402468
13. M. D. Antonijević, M. Arsović, J. Časlavský, V. Cvetković, P. Dabić, M. Franko, G. Ilić, M. Ivanović, N. Ivanović, M. Kosovac, D. Medić, S. Najdanović, M. Nikolić, J. Novaković, T. Radovanović, Đ. Ranić, B. Šajatović, G. Špijunović, I. Stankov, **J. Tošović**, P. Trebše, O. Vasiljević, J. Schwarzbauer, Actual contamination of the Danube and Sava Rivers at Belgrade (2013), *J. Serb. Chem. Soc.* 79 (2014) 1169–1184.
IF₂₀₁₄ = 0.871 (Chemistry, Multidisciplinary, 114/157), **M23**, ISSN: 0352-5139, DOI: 10.2298/JSC131105014A
14. I. Gutman, B. Furtula, **J. Tošović**, M. Essalih, M. El Marraki, On terminal Wiener indices of kenograms and plerograms, *Iranian J. Math. Chem.*, 4 (2013), 77–89.
Hema IF, ISSN: 2228-6489
15. I. Gutman, **J. Tošović**, Testing the quality of molecular structure descriptors. Vertex–degree-based topological indices, *J. Serb. Chem. Soc.* 78 (2013) 805–810.
IF₂₀₁₃ = 0.889 (Chemistry, Multidisciplinary, 105/148), **M23**, ISSN: 0352-5139, DOI: 10.2298/JSC121002134G

16. I. Gutman, **J. Tošović**, S. Radenković, S. Marković, On atom-bond connectivity index and its chemical applicability, *Indian J. Chem.* 51A (2012) 690–694.
IF₂₀₁₂ = 0.787 (Chemistry, Multidisciplinary, 110/152), **M23**, ISSN: 0376-4710, Нема DOI

Радови објављени у научним часописима националног значаја:

1. Д. Миленковић, **J. Тошовић**, С. Марковић, З. Марковић, Реакције прелаза електрона: Маркусова теорија, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 92–97. ISSN: 04406826 (M53)
2. **J. Тошовић**, S. Marković, D. Milenković, Z. Marković, Solvation enthalpies and Gibbs energies of the proton and electron – influence of solvation models, *J. Serb. Soc. Comp. Mech.*, 2 (2016) 66–76. ISSN: 1820-6530, UDC: 539.125.4:66.093.1, 539.124:66.093.1. (M53)
3. **J. Тошовић**, И. Гутман, Вештачке молекулске машине, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 142–148. ISSN: 04406826, UDC: 54.011.93 (M53)
4. И. Гутман, **J. Тошовић**, Други закон термодинамике и покушаји да се он изврда, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 155–159. ISSN: 04406826, UDC: 54.011.93 (M53)
5. **J. Тошовић**, Spectroscopic features of caffeic acid: Theoretical study, *Kragujevac J. Sci.*, (2017) 99-108. ISSN: 1450 – 9636, DOI: 10.5937/KgJSci1739099T, UDC: 541.18.02:543.5:547.587.52 (M51)
6. I. Redžepović, S. Marković, **J. Тошовић**, Antioxidative activity of caffeic acid – mechanistic DFT study, *Kragujevac J. Sci.* (2017) 109-122. ISSN: 1450 – 9636, DOI: 10.5937/KgJSci1739109R, UDC: 541.127:547.587.52 (M51)

Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу (M32)

1. **J. Тошовић**, S. Marković, Determination of chlorogenic acid structure using combined experimental and theoretical NMR study, *AdriaticNMR*, Croatia (2018) p. 38. ISBN: 978-953-6076-42-0

Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у целини (M33)

1. **J. Тошовић**, S. Marković, Reactivity of chlorogenic acid toward hydroxyl radical relative to Trolox in benzene, *14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Beograd, Srbija (2018) p. 125-128. ISBN: 978-86-82475-36-1
2. S. Marković, **J. Тошовић**, Hydrogen atom transfer mechanism in chlorogenic acid, *13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Beograd, Srbija (2016) p. 67-70. ISBN: 978-86-82475-34-7
3. **J. Тошовић**, Ž. Milošević, S. Marković, Simulation of the UV-Vis Spectra of Flavonoids, *15th International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE)*, Beograd, Srbija (2015) p. 1-6. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367646, ISBN: 978-1-4673-7982-3

Саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (M34)

1. **J. Тошовић**, S. Marković, Behavior of chlorogenic acid dianion towards free radicals in water solution, *The 30th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-30)*, Dubrovnik, Croatia (2018) p. 18. Нема ISBN број

2. **J. Tošović**, S. Marković, D. Milenković, Antioxidative activity of chlorogenic acid: DFT study, *The 29th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-29)*, Dubrovnik, Croatia (2017) p. 8. Нема ISBN број
3. I. Redžepović, S. Marković, **J. Tošović**, Theoretical investigation of antioxidative activity of caffeic acid, *4th South-East European Conference on Computational Mechanics (SEECCM)*, Kragujevac, Srbija (2017) p. 24. ISBN: 978-86-921243-0-3
4. **J. Tošović**, S. Marković, J.M. Dimitrić Marković, Structural and antioxidative features of chlorogenic acid, *The 28th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-28)*, Dubrovnik, Croatia (2016) p. 28. Нема ISBN број

Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63)

1. **J. Tošović**, S. Marković, J. M. Dimitrić Marković, Struktura hlorogenske kiseline: spektroskopski i kvantno-mehanički pristup/ The structure of chlorogenic acid: spectroscopic and quantum mechanical approach, *XXI Symposium on biotechnology with international participation*, Čačak, Srbija (2016) p. 809- 814. ISBN: 978-86-87611-41-2, ISBN: 978-86-87611-42-9 (niz)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. **J. Tošović**, S. Marković, Mehanizmi antioksidativne aktivnosti hlorogenske kiseline: termodinamički pristup/Antioxidative mechanisms of chlorogenic acid: a thermodynamic approach, *Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, Srbija (2015) p. 94. ISBN: 978-86-7132-059-7

4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Планирани обим експерименталног рада, научни и стручни садржај рада, као и методолошки приступи у реализацији наведених задатака, који су јасно прецизирани у оквиру поступка предлагања теме ове докторске дисертације, реализовани су у комплетном обиму.

5. Научни резултати докторске дисертације

Из докторске дисертације кандидата **Јелене Тошовић** проистекло је седам научних радова, и то два рада у часопису ранга M21a, један рад у часопису ранга M21, три рада у часопису M23 категорије и један рад у домаћем часопису (M53), са укупним импакт фактором 15,691. Такође, кандидат је презентовао и 8 конференцијских саопштења која су садржала резултате њене дисертације.

Објављени радови кандидата из дисертације у међународним часописима:

1. S. Marković, **J. Tošović**, Comparative study of the antioxidative activities of caffeoylquinic and caffeic acids, *Food Chem.*, 210 (2016) 585–592.
IF₂₀₁₆ = 4.529 (Chemistry, Applied, 6/72), **M21a**, ISSN: 0308-8146,

DOI:10.1016/j.foodchem.2016.05.019

2. **J. Tošović**, S. Marković, J. M. Dimitrić Marković, M. Mojović, D. Milenković, Antioxidative mechanisms in chlorogenic acid, *Food Chem.* 237 (2017) 390–398.
IF₂₀₁₇ = 4.946 (Chemistry, Applied, 5/71), **M21a**, ISSN: 0308-8146, DOI:10.1016/j.foodchem.2017.05.080
3. S. Marković, **J. Tošović**, J. M. Dimitrić Marković, Synergic application of spectroscopic and theoretical methods to the chlorogenic acid structure elucidation, *Spectrochim. Acta A* 164 (2016) 67–75.
IF₂₀₁₆ = 2.536 (Spectroscopy, 12/42), **M21**, ISSN: 1386-1425, DOI:10.1016/j.saa.2016.03.044
4. Z. Marković, **J. Tošović**, D. Milenković, S. Marković, Revisiting the solvation enthalpies and free energies of the proton and electron in various solvents, *Comput. Theor. Chem.*, 1077 (2016) 11–17.
IF₂₀₁₆ = 1.549 (Chemistry, Physical, 101/146), **M23**, ISSN: 2210-271X, DOI:10.1016/j.comptc.2015.09.007
5. **J. Tošović**, S. Marković, Structural and antioxidative features of chlorogenic acid, *Croat. Chem. Acta*, 89 (2016) 535-541.
IF₂₀₁₆ = 0.586 (Chemistry, Multidisciplinary, 144/166), **M23**, ISSN: 0011–1643, DOI: 10.5562/cca3026
6. **J. Tošović**, S. Marković, Reactivity of chlorogenic acid towards hydroxyl and methyl peroxy radicals relative to trolox in nonpolar media, *Theor. Chem. Acc.* 137 (2018) 76.
IF₂₀₁₇ = 1.545 (Chemistry, Physical, 106/146), **M23**, ISSN: 1432-881X, DOI: 10.1007/s00214-018-2251-y

Објављени radovi kandidata iz disertacije u domaћim časopisima:

1. Д. Миленковић, **Ј. Тошовић**, С. Марковић, З. Марковић, Реакције прелаза електрона: Маркусова теорија, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 92–97. ISSN: 04406826 (**M53**)

Саопштења на којима је кандидат презентовао резултате из дисертације

Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу (M32)

1. **J. Tošović**, S. Marković, Determination of chlorogenic acid structure using combined experimental and theoretical NMR study, *AdriaticNMR*, Croatia (2018) p. 38. ISBN: 978-953-6076-42-0

Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у целини (M33)

1. **J. Tošović**, S. Marković, Reactivity of chlorogenic acid toward hydroxyl radical relative to Trolox in benzene, *14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Beograd, Srbija (2018) p. 125-128. ISBN: 978-86-82475-36-1
2. S. Marković, **J. Tošović**, Hydrogen atom transfer mechanism in chlorogenic acid, *13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Beograd, Srbija (2016) p. 67-70. ISBN: 978-86-82475-34-7

Саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (M34)

1. **J. Tošović**, S. Marković, Behavior of chlorogenic acid dianion towards free radicals in water solution, *The 30th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-30)*, Dubrovnik, Croatia (2018) p. 18. Нема ISBN број
2. **J. Tošović**, S. Marković, D. Milenković, Antioxidative activity of chlorogenic acid: DFT study, *The 29th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-29)*, Dubrovnik, Croatia (2017) p. 8. Нема ISBN број
3. **J. Tošović**, S. Marković, J.M. Dimitrić Marković, Structural and antioxidative features of chlorogenic acid, *The 28th International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC²-28)*, Dubrovnik, Croatia (2016) p. 28. Нема ISBN број

Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63)

1. **J. Tošović**, S. Marković, J. M. Dimitrić Marković, Struktura hlorogenske kiseline: spektroskopski i kvantno-mehanički pristup/ The structure of chlorogenic acid: spectroscopic and quantum mechanical approach, *XXI Symposium on biotechnology with international participation*, Čačak, Srbija (2016) p. 809- 814. ISBN: 978-86-87611-41-2, ISBN: 978-86-87611-42-9 (niz)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. **J. Tošović**, S. Marković, Mehanizmi antioksidativne aktivnosti hlorogenske kiseline: termodinamički pristup/Antioxidative mechanisms of chlorogenic acid: a thermodynamic approach, *Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, Srbija (2015) p. 94. ISBN: 978-86-7132-059-7

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

На основу добијених резултата, може се закључити да ова докторска дисертација, по први пут, научној јавности представља најстабилнију конформацију хлорогенске киселине у гасовитој фази и у раствору, као и антиоксидативне особине и механизме антиоксидативног дејства ове киселине и њених структурних изомера.

Познавање структуре хлорогенске киселине, која је заправо широко распрострањени и биолошки активан природни производ, представља основу за сва будућа рачунарска испитивања. Даље, примењен је тест за процењивање укупне антиоксидативне активности заснован на квантно механичким прорачунима (*Quantum Mechanics-based test for Overall free Radical Scavenging Activity* (QM-ORSA), који подразумева термодинамичко и кинетичко испитивање свих могућих механизма и укључује различите аспекте који могу да утичу на антиоксидативни капацитет. Овакав протокол има за циљ да идентификује компоненте које поседују највећу активност и које би могле да послуже за добијање лекова и хране који садрже само најактивнија једињења која су присутна у природним производима. Ово би могла да буде корисна терапија у

случајевима када је организам изложен значајном оксидативном стресу и када није могуће да се путем исхране унесе неопходна количина антиоксиданата.

7. Начин презентовања резултата научној јавности

Докторска дисертација написана је на 153 стране и садржи 56 слика, 27 табела и 4 схеме, уз коришћење 142 литературна извора. Дисертација је подељена на следеће сегменте: Општи део (1-34. стр.), Наши радови (35-128. стр.), Експериментални део (129-135. стр.), Закључак (136-139. стр.) и Литература (140-147. стр.). Поред тога, дисертација садржи Резиме на српском и енглеском језику, листе слика, табела и схема (I-XIII стр.), као и Биографију са библиографијом (148-153. стр.) кандидата. Резултати дисертације, након прихватања овог Извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, биће презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Јелене Тошовић** под насловом:

„Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине“

представља оригинални научни рад из области физичке органске хемије, урађен под менторством проф. др Светлане Марковић. Приказани резултати ове докторске дисертације научној јавности представљају најстабилнију конформацију хлорогенске киселине у гасовитој фази и у раствору, као и антиоксидативне особине и механизме антиоксидативног дејства ове киселине и њених структурних изомера.

Квалитет научних резултата ове докторске дисертације верификован је њиховом публикацијом у облику **шест научних радова** у часописима са SCI листе (**2** из категорије **M21a**, **1** из категорије **M21** и **3** из категорије **M23**, укупан импакт фактор 15,691), једног рада објављеног у домаћем часопису и већег броја саопштења на домаћим и међународним конференцијама. У светлу наведених чињеница, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. У том смислу, предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату Јелени Тошовић одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Осјеку, Крагујевцу и Београду

Датум:

КОМИСИЈА

др Драган Амић, редовни професор у пензији
Пољопривредни факултет, Свеучилиште Јосипа Јурја Стросмайера у Осјеку
Ужа научна област: Органска хемија

др Зорица Петровић, Председник комисије
редовни професор
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија

др Јасмина Димитриј Марковић, редовни професор
Факултет за Физичку хемију, Универзитет у Београду
Ужа научна област: Физичка хемија - Спектрохемија