

ПРИМЉЕНО: 05.10.2017

Општи	Број	Година
03	720/3	-

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 30. августа 2017. године (број одлуке: 630/XIX-2) и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 13. септембра 2017. године (број одлуке: IV-01-827/12), именовани смо као чланови Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Јелене Тошовић** за израду докторске дисертације под насловом: **"Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине"**.

На основу приложених података достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

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 се може издвојити хлорогенска киселина. За ово једињење је показано да поседује бројне биолошке активности, међу којима је и антиоксидативна активност. Међутим, структурне карактеристике хлорогенске киселине, за које се зна да су у ускуј вези са антиоксидативним потенцијалом неког једињења, нису разјашњене. Такође, механизми антиоксидативног дејства ове фенолне киселине нису до сада испитивани.

Имајући у виду наведене чињенице, у оквиру предложене теме за докторску дисертацију најпре је предвиђено утврђивање најстабилније конформације хлорогенске киселине у гасовој фази и у раствору. Затим ће уследити испитивање термодинамичких параметара у растварачима различите поларности, како би се утврдило који од могућих антиоксидативних механизама је највероватнији. За потребе ових истраживања предвиђено

је и одређивање енталпије солватисаног протона и електрона у различитим растворачима. Такође, планирано је и упоређивање антиоксидативне активности хлорогенске киселине са антиоксидативном активношћу њена два структурна изомера (неохлорогенска и криптохлорогенска киселина) и кафеинском киселином. Као следећи корак се предвиђа испитивање понашања хлорогенске киселине у реакцији са слободно радикалским врстама (DPPH<sup>•</sup>, HO<sup>•</sup> и O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Уследиће затим термодинамичко испитивање могућих антиоксидативних механизама ове киселине у присуству испитиваних радикала. За потребе кинетичког испитивања механизма предвиђа се испитивање реакције између хлорогенске киселине и HO<sup>•</sup> радикала. Као крајњи циљ ове докторске дисертације постављено је упоређивање антиоксидативног дејства хлорогенске киселине са антиоксидативном активношћу тролокса који се узима као референтни систем. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације ће имати значајан допринос у расветљавању структуре и антиоксидативног дејства хлорогенске киселине, природног производа који се свакодневно путем хране уноси у организам.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Постоје бројни резултати који се односе на антиоксидативну активност различитих група полифенолних једињења, међу којима полифенолне киселине које се налазе у храни заузимају истакнуто место. Испитивања структурних и антиоксидативних особина хлорогенске киселине довешће до резултата који ће попунити празнину у постојећој научној литератури. Ови резултати су у тесној вези, и надовезују се, на постојеће резултате који се односе на друга полифенолна једињења.

Група у којој кандидат ради, поред осталог, успешно се бави испитивањем механизама органских, органометлних и метал-органских реакција. Рад у оквиру израде ове тезе обезбеђује кандидату континуитет у раду, што омогућава остваривање циља.

#### **2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке**

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Утврђивање структуре хлорогенске киселине поређењем експерименталних и симулираних IR, Raman, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR и UV спектара.

- Термодинамичко испитивање могућих антиоксидативних механизама хлорогенске киселине и њених структурних изомера (неохлорогенска и криптохлорогенска киселина) коришћењем теорије функционала густине (Density Functional Theory) у оквиру програмског пакета Gaussian 09. Упоређивање антиоксидативне активности хлорогенске киселине са антиоксидативном активношћу њена два структурна изомера и кафеинске киселине.
- Испитивање понашања хлорогенске киселине у реакцији са слободно радикалским врстама помоћу ESR спектроскопије
- Термодинамичко испитивање могућих механизама антиоксидативног деловања хлорогенске киселине у присуству различитих слободно радикалских врста коришћењем теорије функционала густине
- Кинетичко испитивање могућих механизама антиоксидативног деловања хлорогенске киселине у присуству хидрокси радикала коришћењем теорије функционала густине
- Упоређивање антиоксидативног дејства хлорогенске киселине са тролоксом као референтним системом

#### Методе истраживања

За утврђивање најстабилније конформације хлорогенске киселине у гасовитој фази и у раствору користиће се спектроскопске методе (IR, Raman,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR и UV) у комбинацији са детаљном конформационом анализом. За испитивање термодинамичких параметара хлорогенске киселине, њених структурних изомера и кафеинске киселине користиће се различите методе теорије функционала густине. Енталпије солватисаног протона и електрона у различитим растварачима одредиће се применом Klein-ове методе. Понашање хлорогенске киселине у реакцији са DPPH $^\bullet$ , HO $^\bullet$  и O $_2^-$  ће се испитивати помоћу ESR спектроскопије. Термодинамичко испитивање могућих антиоксидативних механизама, кинетичко испитивање механизама у реакцији између хлорогенске киселине и HO $^\bullet$  радикала, као и упоређивање антиоксидативног дејства хлорогенске киселине са антиоксидативном активношћу тролокса ће се испитивати помоћу метода функционала густине и UV спектроскопије.

## Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће приказана улога антиоксиданата који су присутни у хранама. Посебна пажња ће бити умерена ка хлорогенској киселини за коју је доказано да поред бројних биолошких активности поседује и антиоксидативну активност. У Експерименталном делу дисертације биће детаљно описан потупак за испитивање структурних карактеристика хлорогенке киселине као и поступци за испитивање антиоксидативних особина овог једињења. У делу дисертације под називом Наши радови биће приказани и дискутовани оригинални резултати који дају допринос у испитивању структурних и антиоксидативних особина хлорогенске киселине. На крају ће бити дат приказ коришћене литературе.

### **3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема**

На основу увида у научна истраживања кандидата **Јелене Тошовић**, Комисија је донела закључак да је предложена тема докторске дисертације **”Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине”** резултат оригиналног научног рада из области физичке органске хемије.

### **4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације**

Хиперпродукција слободних радикала доводи до појаве оксидативног стреса који има водећу улогу у развоју многих оболења међу којима су рак, диабетес, Алцхајмерова болест, можданни удар, вирусне инфекције, неуродегенеративни процеси и едем мозга. Овај штетни ефекат може да се спречи дејством антиоксиданата. Велики интерес за антиоксиданте који се налазе у хранама јавио се од тренутка када су епидемиолошка истраживања показала да је храна богата овим једињењима веома корисна за очување људског здравља. Ова докторска дисертација ће дати детаљан приказ структуре и антиоксидативног дејства хлорогенске киселине који су до сада веома мало испитивани. Имајући у виду да је ово једињење природни производ који се свакодневно уноси у

организам путем хране, очекивани резултати ове докторске дисертације ће попунити празнину у постојећој научној литератури

## **5. Предложени ментор израде докторске дисертације**

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Светлану Марковић, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

**Образложение:** Др Светлана Марковић се бави истраживањима у области физичке органске хемије и до сада има око 90 публикованих радова у међународним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Значајан део њеног истраживања посвећен је механизмима различитих хемијских реакција. На основу наведених чињеница, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Светлана Марковић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

### **Научна област дисертације**

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Органска хемија.

### **Научна област чланова комисије**

Чланови комисије се баве истраживањима из ужих научних области Физичка хемија и Органска хемија.

Ментор ове дисертације, др Светлана Марковић је редовни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

Остали чланови комисије, др Зорица Петровић (председник комисије), редовни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, др Драган Амић, редовни професор на Пољопривредном факултету Свеучилишта Josipa Jurja Strossmayera у Осијеку, др Јасмина Димитрић Марковић, ванредни професор на Факултету за Физичку хемију Универзитета у Београду и др Дејан Миленковић, научни сарадник у Истраживачко развојном центру за биоинжењеринг, БиоИРЦ доо су веома признати научници из области физичке хемије и органске хемије, и објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

## **6. Кратка биографија кандидата**

Јелена Тошовић је рођена 27.03.1990. године у Крагујевцу. Основну школу „Милутин и Драгиња Тодоровић”, као и средњу, Прву крагујевачку гимназију, завршила је у Крагујевцу као носилац дипломе Вук Караџић. На Природно-математички факултет, студијски програм Хемија, модул Хемичар за истраживање и развој, уписала се школске 2009/2010. године. Основне академске студије завршила је 09.10.2013. године са просечном оценом **9,89**, а дипломске академске студије – мастер завршила је 6.10.2014. године са просечном оценом **10**. У октобру 2014. године, уписала је докторске академске студије, студијски програм Хемија, модул Органска хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Одлуком Наставно-научног већа од 08.04.2015. године изабрана је у звање асистент за ужу научну област Физичка хемија на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, на коме ради и данас. Од 2015. године учесник је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала“, (бр. пројекта ОИ 172016), чији је руководилац проф. др Срећко Трифуновић. Учесник је и на билатералном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије између Србије и Хрватске под називом “Испитивање хемизма и антиоксидативне активности комплекса полифенолних једињења са есенцијалним металима“ којим руководи проф. др Светлана Марковић.

За време основних академских студија ишла је месец дана на усавршавање у Велику Британију на Универзитет у Гриничу као учесник ТЕМПУС пројекта. Добитница је стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије за 1000 најбољих студената завршних година основних академских студија за школску 2012/2013 годину и за 400 најбољих студената завршних година мастер академских студија за школску 2013/2014. годину. Исто тако, добитница је стипендије за најбоље студенте у 2013. години коју додељује Универзитет у Крагујевцу. Добитница је Специјалног признања за изузетан успех у току студија за 2014. годину коју додељује Српско хемијско друштво. Добитница је и награде Костић фонда за 2015. годину. Такође, награда за најбољи научни рад на конференцији 15<sup>th</sup> International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE) у Београду додељена јој је 2015. године.

Тренутно се бави научно-истраживачким радом у области физичке органске хемије, и то теоријским и експерименталним испитивањем различитих физичко-хемијских особина и реакција неких природних полифенола, првенствено фенолних киселина.

До сада је објавила двадесет један рад у научним часописима од којих је четрнаест са SCI листе, и седам радова саопштених на домаћим и међународним конференцијама.

## 7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата, сматрамо да је Јелена Тошовић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. До сада је објавила укупно двадесет један рад у научним часописима и седам радова саопштених на конференцијама. У оквир ове докторске дисертације улази шест до сада објављених радова.

### 7.1. Списак објављених научних радова у међународним часописима:

1. I. Gutman, J. Tošović, S. Radenković, S. Marković, On atom-bond connectivity index and its chemical applicability, *Indian J Chem* 51A (2012) 690–694.  
ISSN: 0376-4710, IF(2010): 0.920, M22.
2. I. Gutman, J. Tošović, Testing the quality of molecular structure descriptors. Vertex-degree-based topological indices, *J. Serb. Chem. Soc.* 78 (2013) 805–810.  
DOI: 10.2298/JSC121002134G  
ISSN: 0352-5139, IF (2012): 0.912, M23.
3. I. Gutmana, 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.  
ISSN: 2228-6489
4. M. D. Antonijević, M. Arsović, J. Čáslavský, 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.  
DOI: 10.2298/JSC131105014A  
ISSN: 0352-5139, IF (2012): 0.912, M23.

5. 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.  
DOI: 10.1002/cphc.201402468  
ISSN: 1439-4235, IF (2014): 3.419, M21.
6. 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.  
DOI: 10.1021/acs.jpca.5b01817  
ISSN: 1089-5639, IF (2014): 2.696, M21.
7. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2015.05.005>  
ISSN: 2210-271X, IF (2014): 1.545, M23.
8. 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.  
DOI: 10.1021/acs.jpca.5b05129  
ISSN: 1089-5639, IF (2014): 2.696, M21.
9. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2015.09.007>  
ISSN: 2210-271X, IF (2016): 1.549, M23.
10. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2016.03.044>  
ISSN: 1386-1425, IF (2016): 2.536, M21
11. S. Marković, J. Tošović, Comparative study of the antioxidative activities of caffeoylquinic and caffeic acids, *Food Chem.*, 210 (2016) 585–592.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.019>  
ISSN: 0308-8146, IF (2015): 4.529 M21a

12. J. Tošović, 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.  
UDC: 539.125.4:66.093.1, 539.124:66.093.1 M53
13. J. Tošović, S. Marković, Structural and antioxidative features of chlorogenic acid, *Croat. Chem. Acta*, 89 (2016) 535-541.  
DOI: 10.5562/cca3026  
ISSN: 0011–1643, IF (2016): 0.586 M23
14. J. Tošović, S. Marković, Reproduction and interpretation of the UV-vis spectra of some flavonoids, *Chem. Pap.*, 71 (2017) 543–552.  
DOI 10.1007/s11696-016-0002-x  
ISSN: 0366–6352, IF (2015): 1.326 M22
15. J. Tošović, S. Marković, J. M. Dimitrić Marković, M. Mojović, D. Milenković, Antioxidative mechanisms in chlorogenic acid, *Food Chem.* 237 (2017) 390–398.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.080>  
ISSN: 0308-8146, IF (2016): 4.529 M21a
16. A. Burmudžija, S. Marković, J. Muškinja, A. Pejović, J. Tošović, Influence of counterion on methylation of some ambident nucleophiles. DFT study, *React. Kinet. Mech. Cat.* (2018)  
DOI :10.1007/s11144-017-1263-2  
ISSN: 1878-5190, IF(2016): 1.264 M23

## **7.2. Списак објављених радова у домаћим научним часописима:**

1. Д. Милекновић, Ј. Тошовић, С. Марковић, З. Марковић, Реакције прелаза електрона: Маркусова теорија, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 92–97.  
ISSN: 04406826, M53
2. Ј. Тошовић, И. Гутман, Вештачке молекулске машине, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 142–148.  
ISSN: 04406826, UDC: 54.011.93 M53
3. И. Гутман, Ј. Тошовић, Други закон термодинамике и покушаји да се он изврда, *Хемијски преглед*, 57 (2016) 155–159.  
ISSN: 04406826, UDC: 54.011.93 M53

4. J. Tošović, Spectroscopic features of caffeic acid: Theoretical study, *Kragujevac J. Sci.*, (2017) 99-108.  
ISSN: 1450 – 9636, UDC: 541.18.02:543.5:547.587.52 M51
5. I. Redžepović, S. Marković, J. Tošović, Antioxidative activity of caffeic acid – mechanistic DFT study, *Kragujevac J. Sci.* (2017) 109-122.  
ISSN: 1450 – 9636, UDC: 541.127:547.587.52 M51

### **7.3. Саопштења:**

1. Jelena Tošović, Svetlana Marković (poster)  
*Mehanizmi antioksidativne aktivnosti hlorogenske kiseline: termodinamički pristup/Antioxidative mechanisms of chlorogenic acid: a thermodynamic approach*  
Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 24. oktobar 2015, Book of Abstrakts TH P 07, 94. M64
2. Jelena Tošović, Žarko Milošević, Svetlana Marković  
*Simulation of the UV-Vis Spectra of Flavonoids*  
15<sup>th</sup> International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE), Belgrade, November 2-4, 2015, *Published in:* 2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), 1-6.  
DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367646, M33.
3. Jelena Tošović, Svetlana Marković and Jasmina 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, March 11-12, 2016, 809- 814. M63
4. Jelena Tošović, Svetlana Marković, and Jasmina 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, MC<sup>2</sup>-28), Dubrovnik, June 20-25, 2016. M34
5. Svetlana Marković and Jelena Tošović  
*Hydrogen atom transfer mechanism in chlorogenic acid*  
Physical Chemistry 2016, 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, September 26-30, 2016, 67-70. M33

6. Jelena Tošović, Svetlana Marković and Dejan 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, MC<sup>2</sup>-29), Dubrovnik, June 19-24, 2017. M34
7. Izudin Redžepović, Svetlana Marković and Jelena Tošović  
*Theoretical investigation of antioxidative activity of caffeic acid*  
4th South-East European Conference on Computational Mechanics (SEECCM), Kragujevac, July 03-04, 2017, Book of Abstracts T.2.1., 24. M34

### ЗАКЉУЧАК

Јелена Тошовић има звање мастер хемичар за истраживање и развој. Школске 2014/15. године уписала је докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи Хемија, модул Органска хемија, и до сада је са успехом положила све студијским програмом предвиђене испите са просечном оценом 10,00. Активно ради на експерименталној изради докторске дисертације и до сада је објавила двадесет један рад у научним часописима од којих је четрнаест са SCI листе, и седам радова саопштених на међународним и домаћим конференцијама. Шест радова, од којих су два рада из категорије М21а, један рад из категорије М21, два рада из категорије М23 и један из категорије М53, директно се односе на истраживања предложена у оквиру теме за докторску дисертацију.

На основу наведених чињеница, Комисија је закључила да је предложена тема за докторску дисертацију под насловом:

**„Структурне и антиоксидативне особине хлорогенске киселине“**

научно интересантна и да ће реализација истраживања у оквиру ове теме представљати значајан допринос у области физичке органске хемије. Такође, Комисија сматра да **Јелена Тошовић** испуњава све услове за пријаву теме за израду докторске дисертације и да ће са успехом реализовати сва предложена истраживања у оквиру наведене теме. За ментора докторске дисертације предлаже се др Светлана Марковић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

*Амић Драган*

Др Драган Амић, редовни професор  
-члан комисије-

Пољопривредни факултет, Свеучилиште Josipa Jurja Strossmayera  
у Осијеку  
Ујса научна област: Органска хемија

*С. Марковић*

Др Светлана Марковић, редовни професор  
-ментор рада-

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Ујса научна област: Физичка хемија

*З. Петровић*

Др Зорица Петровић, редовни професор  
-председник комисије-

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Ујса научна област: Органска хемија

*Д. Димитрић Марковић*

Др Јасмина Димитрић Марковић, редовни професор  
-члан комисије-

Факултет за Физичку хемију, Универзитет у Београду  
Ујса научна област: Физичка хемија-спектрохемија

*Д. Миленковић*

Др Дејан Миленковић, научни сарадник  
-члан комисије-

Истраживачко развојни центар за биоинжењеринг, БиоИРЦ доо  
Научна област: Хемија