

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 20. 7. 2023, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Сладић др Душан	редовни професор	органска хемија, 22. 10. 2008.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Хемијски факултет у Београду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Сакач др Марија	редовни професор	органска хемија, 8. 11. 2007.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет у Новом Саду		члан (ментор)
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Радуловић др Нико	редовни професор	органска хемија и биохемија, 22. 5. 2016.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет у Нишу		члан (ментор)
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4. Бједов др Срђан	доцент	органска хемија, 22. 12. 2022.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Видак (Небојша) Раичевић		
2. Датум рођења, општина, држава: 27.9.1993, Нови Сад, Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, мастер академске студије хемије, мастер хемичар		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2017. година, докторске академске студије хемије		
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>		
Синтеза нових биолошки активних конјугата стероида са фероценом и идентификација нових природних производа из црне зове ( <i>Sambucus nigra L.</i> )		

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација „Синтеза нових биолошки активних конјугата стероида са фероценом и идентификација нових природних производа из црне зове (*Sambucus nigra* L.)” кандидата Видака Раичевића написана је на српском језику, ћириличким писмом, на 133 страна А4 формата. Подељена је у 9 поглавља: увод, општи део, експериментални део, резултати и дискусија, закључак, скраћенице, литература, биографија и прилог. Рад садржи укупно 125 слика (укључујући 74 слике у прилогу на ЦД-у), 10 схема, 17 табела и 247 литературних навода. На почетку дисертације налазе се предговор, резиме на српском и енглеском језику и садржај, а на крају кључна документацијска информација на српском и енглеском језику, као и план третмана података.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Увод.** У уводном делу дисертације дат је осврт на важност природних производа у развоју нових лекова, на основу чега су дефинисани циљеви истраживања. Они су подразумевали модификацију структура познатих стероидних природних производа, као и потрагу за новим природним производима усмеравањем на идентификацију секундарних метаболита црне зове (*S. nigra*). Комисија сматра да увод пружа адекватан увид у мотиве за бављење оваквим истраживањим и јасно излаже његове циљеве.

**Општи део.** У овом поглављу на 35 страна дат је детаљан преглед литературе која се односи на стероидна једињења, фероцен и његове деривате, конјугате стероида са фероценом и њихове биолошке активности, као и етарска уља, њихов садржај, начине изоловања и анализе, црну зову и испарљива једињења која су досад идентификована у њој. Комисија је мишљења да је приказани литературни преглед је актуелан и у потпуности усмерен на предмет истраживања.

**Експериментални део.** У овом поглављу детаљно су описани сви експериментални поступци, а дати су и најважнији аналитички подаци за синтетисана и/или изолована једињења. Експериментални поступци су приказани јасно и са довољно детаља како би њихово понављање било могуће. Сва једињења окарактерисана су савременим спектроскопским техникама, чиме је једнозначно потврђен њихов идентитет и чистоћа, те Комисија о овом делу изражава позитивно мишљење.

**Резултати и дискусија.** Ово поглавље подељено је на два потпоглавља: Синтеза и биолошка испитивања конјугата стероида са фероценом и Изоловање и идентификација нових испарљивих једињења из црне зове (*Sambucus nigra* L.). Прво потпоглавље подељено је на следеће одељке: Синтеза конјугата естра-1,3,5(10)-триенских стероида са фероценом и њихово испитивање на антитуморску активност, Синтеза конјугата андростанских стероида са фероценом и њихово испитивање на антипролиферативну активност, као и Синтеза конјугата прегнанских стероида са фероценом и њихово испитивање на имуномодулаторну активност. У овим одељцима представљени су синтетски поступци који су водили до нових конјугата, као и резултати испитивања њихових биолошких својстава, која су затим дискутована. Поделом на одељке било је лакше сагледати уочене односе између структуре и биолошких активности синтетисаних конјугата. У другом потпоглављу представљени су резултати напора да се открију нови природни производи међу испарљивим једињењима из црне зове (*S. nigra*); за све нове природне производе дата је спектроскопска карактеризација, као и за два позната, али недовољно окарактеризована природна производа (*транс*-хотриенол и *транс*-ходиендиол). Мноштво спектроскопских резултата изложено је на концизан и прегледан начин, користећи табеле и илустрације, па Комисија констатује да могуће лако праћење текста и брзо проналажење важних аналитичких података, чиме су испуњени сви критеријуми релевантни за овај део дисертације.

**Закључак.** У овом поглављу, на две стране приказани су закључци добијени на основу резултата истраживања у оквиру дисертације и њихове дискусије. Комисија сматра да су закључци организовани систематично и изнети концизно.

**Прилог.** У прилогу на ЦД-у налазе се 74 слике које представљају спектре (експерименталне и симулиране) релевантних једињења и/или смеша једињења. Комисија сматра ово прикладним, јер би укључивање оволиког броја слика само непотребно оптеретило главни текст.

**Литература.** Ово поглавље садржи 247 литературних навода. Комисија констатује да су наводи у широком распону годишта, међу којима се налазе сви важнији научни радови, монографије, књиге и патенти релевантни за поља истраживања у оквиру докторске дисертације.

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

Резултати рада на овој докторској дисертацији објављени су досад у два научна рада, једном у врхунском међународном часопису (M21) и једном истакнутом међународном часопису (M22).

1. V. Raičević, N. Radulović, Lj. Jovanović, M. Rodić, I. Kuzminac, D. Jakimov, T. Wrodnigg, T.-O. Knedel, C. Janiak, M. Sakač, Ferrocenylmethylation of estrone and estradiol: Structure, electrochemistry, and antiproliferative activity of new ferrocene–steroid conjugates, *Applied Organometallic Chemistry* 34 (2020) e5889, <https://doi.org/10.1002/aoc.5889> (M21)

2. V. Raičević, N. Radulović, Continual Misidentification of 5-Oxolinalool as 2-Methylnon-2-en-4-one in Essential Oils, *Journal of Essential Oil Research* (2023) (M22)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

У докторској дисертацији синтетисани су нови конјугати естра-1,3,5(10)-триена (**2–6**, **8–10**), андростана (**11–15**) и прегнана (**16–23**), а одабрана једињења испитана су на антипролиферативну и имуномодулаторну активност. У случају једињења добијених алкиловањем естрадиола и естрона (фероценилметил)триметиламонијум-јодидом (**2–6**), једињење **3** истакло се ниском IC<sub>50</sub> вредношћу од 0,34 μM на ћелије хормон-зависног канцера дојке (MCF-7). Једињење **8**, добијено кондензацијом 2-формилестрадиола и ацетилфероцена, показало се као превише нестабилно да би се изоловало, али је било могуће изоловати његов моноацетат (**9**) и диацетат (**10**). Установљено је да се кондензацијом тестостерона са фероценкарбалдехидом добијају геометријски изомери **11** и **12**, док се кондензацијом дихидротестостерона са овим алдехидом добија искључиво *E*-конфигурисани конјугат **13**, чијим каталитичким хидрогеновањем су добијена два производа, *C*-3 деоксигеновано једињење **14** и 2α-(фероценилметил)-дериват **15**. Једињења **11–15** испољавала су антипролиферативну активност на ћелије хормон-независног (PC-3) и хормон-зависног (LNCaP) канцера простате у микроларном опсегу IC<sub>50</sub> вредности, али је сличан ниво активности за сва три једињења уочен и на нормалним фибробластима плућа фетуса (MRC-5), неканцерској ћелијској линији, што је доведено у везу с потенцијално малим афинитетом везивања ових једињења за андрогени рецептор. Конјугати прегнанских стероида са фероценом **16–23** добијени су кондензационим реакцијама пет различитих прегнан-20-она, а сва ова једињења инхибирала су пролиферацију спленоцита стимулираних бактеријским липополисахаридом.

Извршена је и идентификација 252 једињења у етарском уљу сувих цветова црне зове (*Sambucus nigra* L.) гасном хроматографијом, потпомогнута изоловањем, синтетским поступцима и експериментима коинјекције. Седам једињења (**24–30**) представљала су нове природне производе. Примећена је значајна заступљеност (*Z*)-хекс-3-ен-1-ола и његових естара у овом етарском уљу, као и барем три естра изосенецио-киселине. По први пут у црној зови идентификован је имин метил-естра изолеуцина са бензалдехидом (**31**), као и хомолога серија имиња овог естра са алифатичним *n*-алдехидима (**32–44**) у диетил-етарском испирку свежих цветова ове биљне врсте. Извршена је и потпуна спинска анализа <sup>1</sup>H НМР спектра *транс*-хотриенола и *транс*-ходиендиола. Разјашњен је проблем систематски погрешне идентификације 2-метилнон-2-ен-4-она у различитим биљним врстама, а који је погрешно идентификован уместо

5-оксолиналоола услед сличног масеног спектра и погрешног литературног ретенционог индекса.

### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са општеприхваћеним принципима презентовања научноистраживачког рада. Кандидат је адекватно и детаљно обрадио велики број разноврсних резултата, укључујући оне добијене спектроскопским техникама и биолошким тестовима. Начин излагања резултата је концизан и систематичан, уз исправан избор начина приказивања (табеларни или графички приказ). Уз валидну аргументацију и поређење резултата с доступним литературним подацима, изведени закључци дају одговоре на све постављене циљеве докторске дисертације. Имајући ово на уму, Комисија позитивно оцењује кандидатов начин приказа и тумачења резултата истраживања.

### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Видака Раичевића у потпуности написана у складу са образложењима наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Комисија оцењује да докторска дисертација садржи све неопходне и битне елементе оригинално научноистраживачког рада, укључујући дефинисану тему истраживања, преглед постојећих сазнања у релевантним областима, детаљан опис експерименталних поступака, јасан и систематизован приказ резултата и њихове дискусије, списак коришћене литературе, закључак и прилог.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

У докторској дисертацији Видака Раичевића презентовани су резултати који до сада нису били доступни у научној литератури. На основу свеобухватног увида у докторску дисертацију, Комисија закључује да ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у областима органске хемије и хемије природних производа. У оквиру ове дисертације синтетисан је већи број нових конјугата стероида са фероеном. Испитивањем на антипролиферативну и имуномодулаторну активност постављен је темељ потенцијалној медицинској примени ових једињења. Од свих досад познатих конјугата стероида са фероеном, једно од добијених једињења поседовало је најнижу познату  $IC_{50}$  вредност према некој туморској ћелијској линији. У етарском уљу цветова црне зове (*S. nigra*) идентификовано је 115 претходно познатих природних производа, као и седам потпуно нових природних производа. У етарском испирку цветова црне зове откривено је 12 имина метил-естра изолеуцина са алифатичним *n*-алдехидима, који чине хомологу серију. Комисија је анализом извештаја тестирања на плагијаризам извршеним помоћу програма iThenticate (<https://www.ithenticate.com/>) којим је утврђен индекс сличности (similarity index) од 8% закључила да докторска дисертација кандидата Видака Раичевића јесте оригинално научно дело без елемената плагијаризма.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Комисија је мишљења да су постављени циљеви у потпуности испуњени. Комисија није уочила никакве недостатке дисертације који би утицали на резултате истраживања.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, увида у истраживачки рад кандидата и сагласно претходно наведеним чињеницама, Комисија предлаже да се докторска дисертација кандидата Видака Раичевића под називом „Синтеза нових биолошки активних конјугата стероида са фероценом и идентификација нових природних производа из црне зове (*Sambucus nigra* L.)” прихвати, а кандидату одобри и закаже одбрана.

У Новом Саду, 26.7.2023. године

---

др Душан Сладић, редовни професор  
Хемијског факултета у Београду,  
председник

---

др Марија Сакач, редовни професор  
Природно-математичког факултета у  
Новом Саду, ментор, члан

---

др Нико Радуловић, редовни професор  
Природно-математичког факултета у  
Нишу, ментор, члан

---

др Срђан Бједов, доцент Природно-  
математичког факултета у Новом  
Саду, члан