

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

TEZĂ DE DOCTORAT

**SINTEZA ȘI STUDIUL UNOR RADICALI LIBERI AI
AZOTULUI DE TIP AMINIL ȘI HIDRAZIL**

Coordonator științific:

Prof. Dr. Ioniță Petre

Doctorand:

Pătrașcu Bianca Georgiana

Comisia de doctorat:

Președinte: Prof. Dr. Camelia BALA

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Ioniță Petre

Referenți oficiali:

1. Profesor Dr. Ramona Danac, Universitatea "Alexandru Ioan Cuza", Iași
2. Conf. Dr. Ileana Cornelia Fărcășanu, Universitatea din București
3. C.S. I Călin Deleanu, Centrul de Chimie Organică al Academiei Române, București

2022

Cuprins

Partea I- Date de literatură

Capitolul 1. Radicali liberi

1.1. Generalități	11
1.1.1. Introducere	11
1.1.2. Clasificarea radicalilor liberi	15
1.1.2.1. Clasificare în funcție de stabilitate	15
1.1.2.2. Clasificare în funcție de natura elementului pe care se găsesc electronii impari	19
1.1.2.3. Clasificare în funcție de structura chimică a grupei radicalice	19
1.1.2.4. Clasificare în funcție de numărul de centri radicalici	20
1.2. Tehnici experimentale de investigare a radicalilor liberi	21
1.2.1. Rezonanța electronică de spin (RES)	21
1.2.2. Spectroscopie în domeniul ultraviolet și vizibil (UV-Vis)	24
1.2.3. Spectroscopia în infraroșu (IR)	24
1.3. Radicali liberi de tip aminil	25
1.3.1. Generalități	25
1.3.2. Stabilitatea radicalilor aminil	25
1.3.3. Metode de sinteză și proprietăți chimice	26
1.3.4. Aplicații în domeniul medical	28
1.4. Radicali liberi de tip metoxiaminil	31
1.4.1. Generalități	31
1.4.2. Metode de sinteză și proprietăți chimice	32
1.5. Radicali liberi de tip hidrazil	33
1.5.1. Generalități	33
1.5.2. Metode de sinteză	35
1.5.3. Proprietăți chimice și aplicații generale	36
1.5.4. Aplicațiile în domeniul medical ale DPPH ca indicator în testările capacității antioxidante	43
1.5.5. Toxicitatea radicalului DPPH	45
1.6. Radicali liberi de tip verdazil	47
1.6.1. Stabilitatea radicalilor liberi de tip verdazil	47
1.6.2. Proprietăți redox	49
1.6.3. Sinteza și chimia radicalilor liberi verdazil de tip Kuhn	50
1.6.4. Sinteza radicalilor liberi de tip 6-oxo-verdazil și 6-tio-verdazil	53
1.6.5. Sinteza radicalilor 1,5-diizopropil-6-oxoverdazil	55
1.6.6. Sinteza radicalilor liberi de tip hetero-verdazil	55
1.6.7. Reacția de dimerizare	56
1.6.8. Funcționalizarea radicalilor verdazil	57
1.6.9. Diradicali și triradicali de tip verdazil	59
1.6.10. Sinteza radicalilor verdazil derivați de la aldoze	60

1.6.11. Liganzi care conțin radicali liberi de tip verdazil	60
1.6.12. Aplicații în domeniul medical	61
1.7. Radicali liberi de tip nitroxid	63
1.7.1. Generalități	63
1.7.2. Metode de sinteză	64
1.7.2.1. Oxidarea hidroxilaminelor	64
1.7.2.2. Oxidarea aminelor	65
1.7.3. Proprietăți chimice	65
1.7.4. Aplicații în domeniul medical	67
1.8. Tehnici experimentale în studiul radicalilor aminil, hidrazil și verdazil	72
1.9. Aplicații generale ale radicalilor liberi	75
1.10. Radicalii liberi în sisteme supramoleculare	84
1.11. Concluzii	88
1.12. Bibliografie	89

Partea a II-a- Date originale

Capitolul 2. Sinteza și caracterizarea structurală a unor noi derivați de tip metoxiamină

2.1. Introducere	101
2.2. Obiective	101
2.3. Sinteza derivaților de tip metoxiamină	101
2.4. Analiză structurală prin difracție de raze X	104
2.4.1. Compusul 2a	104
2.4.2. Compusul 4a	105
2.5. Caracterizare prin spectroscopie UV-Vis	107
2.6. Studii de voltametrie ciclică	108
2.7. Rezonanță electronică de spin (RES)	110
2.8. Hidrofobicitatea	111
2.9. Capacitatea antioxidantă totală (TAC)	113

2.10. Testarea activității antimicrobiene și anti-proliferative a compușilor derivați de la acidul 3,5-dinitro-4-metoxiamino-benzoic	114
2.11. Concluzii	120
2.12. Bibliografie	121

Capitolul 3. Sinteza și caracterizarea unor radicali liberi de tip hidrazil

3.1. Introducere	125
3.2. Obiective	125
3.3. Sinteza compușilor	126
3.4. Caracterizare structurală prin difracție de raze X	128
3.5. Analiză spectrală în domeniul UV-Vis	130
3.6. Analiză spectrală în domeniul IR	133
3.7. Studii de voltametrie ciclică	133
3.8. Rezonanță electronică de spin	137
3.9. Energia de disociere a legăturii N-H (BDE)	137
3.10. Determinarea coeficientului de aciditate	138
3.11. Coeficientul de partiție și suprafața polară	139
3.12. Concluzii	139
3.13. Bibliografie	140

Capitolul 4. Precursori fluorescenți ai radicalilor liberi de tip aminil și hidrazil, derivați de la clorura de dansil

4.1. Introducere	145
4.2. Obiective	147
4.3. Metode de sinteză	148
4.3.1. Sinteza 5-(dimetilamino)- <i>N',N'</i> -difenil-naftalen-1-sulfonohidrazidei	148
4.3.2. Sinteza 5-(dimetilamino)- <i>N</i> -metoxi-naftalen-1-sulfonamidei	148
4.3.3. Sinteza radicalilor liberi	151

4.4. Caracterizarea prin difracție de raze X	151
4.5. Caracterizare prin spectroscopie UV-Vis	153
4.6. Spectroscopie IR	154
4.7. Rezonanță electronică de spin	154
4.8. Concluzii	156
4.9 Bibliografie	157

Capitolul 5. Studiul comparativ al proprietăților radicalilor de tip aminil și hidrazil

5.1. Voltametrie ciclică	162
5.2. Spectroscopie RES	164
5.3. Spectroscopie UV-Vis	166
5.4. Coeficientul de partiție și suprafața polară	166
5.5. Bibliografie	168

Partea experimentală

<i>Capitolul 6. Parte experimentală</i>	169
--	-----

<i>Capitolul 7. Concluzii generale</i>	187
---	-----

<i>Anexa – articole in extenso</i>	191
---	-----

Introducere

Teza de doctorat intitulată “***Sinteza și studiul unor radicali liberi ai azotului de tip aminil și hidrazil***” și-a propus sinteza și investigarea proprietăților unor radicali liberi de tip hidrazil și aminil, al precursorilor acestora (hidrazine), dar și al anionilor derivați de la acestea. Astfel de compuși trezesc interesul datorită proprietăților pe care le dețin, cum ar fi comportament acido-bazic sau redox reversibil însoțit de schimbarea culorii, capacitate antioxidantă, proprietăți biologice, etc., găsindu-și astfel aplicații în diverse domenii de interes. Teza cuprinde 5 capitole, primul fiind reprezentat de datele de literatură, oferind o privire de ansamblu asupra chimiei radicalilor liberi, iar următoarele 4 de datele experimentale originale, iar în final este prezentată partea experimentală aferentă capitolelor anterioare.

Date de literatură

Radicalii liberi sunt specii chimice care conțin cel puțin un electron neîmperecheat ^[1] în stratul exterior al învelișului electronic. Prezența acestuia le conferă instabilitate și reactivitate crescută. Primul radical liber sintetizat a fost nitrozo-disulfonatul de potasiu, sau "sarea lui Fremy", de natură anorganică, obținut de către Edmond Fremy ^[2] în anul 1845. Anul 1900 a marcat un alt moment important în chimia radicalilor liberi, acum fiind sintetizat primul radical liber de natură organică, trifenilmetilul sau tritilul ^[3], de către Moses Gomberg, profesor la Universitatea din Michigan. În anul 1929 Paneth și Hofeditz ^[4] obțin radicalul metil, ajungându-se acum la concluzia că mare parte din reacțiile din chimia organică decurg prin mecanism radicalic. În ultimele decenii chimia radicalilor liberi a cunoscut o dezvoltare spectaculoasă, găsindu-și aplicații într-o serie de domenii de interes: biologie, biochimie, medicină, industrie, și mai ales în diverse ramuri ale chimiei (amintim doar halogenarea metanului și altor hidrocarburi, un proces industrial de importanță majoră).

Radicalii liberi se pot clasifica după mai multe criterii, cele mai importante fiind timpul de viață și tipul atomului pe care este centrat electronul liber. În funcție de timpul de viață putem clasifica radicalii liberi în *stabili*, *persistenți* și cu *timp de viață scurt*. Cei stabili sunt, conform lui Ingold, cei care pot fi izolați, depozitați și manipulați ^[5] în stare pură un timp îndelungat în laborator, fără a avea nevoie de condiții speciale, nereacționând cu oxigenul sau umiditatea, în timp ce un radical

persistent este cel care are un timp de viață suficient pentru a permite investigarea lui prin tehnici spectroscopice, dar nu poate fi izolat. Stabilitatea unui radical liber se datorează efectelor electronice, împiedicărilor sterice din apropierea centrului radicalic, conjugării. O altă clasificare a radicalilor liberi ar putea fi făcută după natura elementului la care se găsesc electronii impari: *i)* radicali liberi ai oxigenului, *ii)* radicali liberi ai azotului, *iii)* radicali liberi ai carbonului, *iv)* radicali liberi ai sulfului, *v)* radicali liberi ai fosforului.

Tehnica uzuală de detecție și caracterizare a radicalilor liberi ^[6a,b] este rezonanța electronică de spin (RES), tehnică spectroscopică nedistructivă, care se bazează pe absorbția radiației electromagnetice (de la o sursă de radiații din domeniul microundelor) de către o probă paramagnetică localizată într-un câmp magnetic. Cea mai importantă caracteristică a acesteia o reprezintă interacția electronului liber cu spinul nuclear (interacție hiperfină). Numărul liniilor prezente în spectrele RES este dat de **relația $2I+1$** , unde I este momentul magnetic nuclear, iar în cazul unui număr de n nuclee identice, relația va fi de forma $2nI+1$, unde n este numărul de nuclee identice ale atomilor cu care electronul liber interacționează și au I diferit de 0. Exemple de atomi cu $I \neq 0$ le reprezintă hidrogenul cu $I = 1/2$; azotul cu $I = 1$, fosforul cu $I = 1/2$. Astfel, spectrul radicalilor nitroxid este format din trei linii datorate interacției electronului liber cu atomul de azot ($2 \times 1 + 1 = 3$).

De asemenea radicalii liberi pot fi analizați prin spectroscopie în ultraviolet-vizibil, deoarece sunt compuși colorați, iar prin spectroscopie în infraroșu putem obține informații despre grupele funcționale din structura lor. Spectroscopia de rezonanță electronică de spin are două metode prin care poate fi utilizată în studiul sistemelor biologice: *metoda marcării de spin (spin labelling)* ^[6], care presupune legarea covalentă a unui rest paramagnetic în sistemul respectiv. Se pot obține diverse informații despre dispunerea spațială și dinamica biomoleculelor, un exemplu fiind studierea proteinelor membranare, dar și despre proprietățile mediului în care au fost introduși radicalii. O altă metodă utilizată este cea a *captatorilor de spin (spin trapping)* ^[7], prin care este posibilă detecția și caracterizarea radicalilor liberi instabili, cu un timp de viață foarte scurt din sisteme chimice sau biologice. Radicalul înalt reactiv reacționează cu un compus diamagnetic, care conține duble legături (capcana de spin), generând un radical liber stabil sau persistent numit *„spin adduct”*, care poate fi analizat prin RES.

Radicalii liberi studiați în prezenta teza vor avea următoarele caracteristici: sunt radicali liberi ai azotului (electronul neîmperecheat este centrat pe atomul de azot), au un timp de viață care variază de la câteva minute la indefinit, sunt colorați (prezintă grupări cromofore), pot fi implicați în procese redox și acido-bazice, evidențiate prin schimbarea culorii. Structurile generale și ilustrarea proceselor în care pot fi implicați aceștia sunt reprezentate în Figura 1.1 și Schema 1.1.

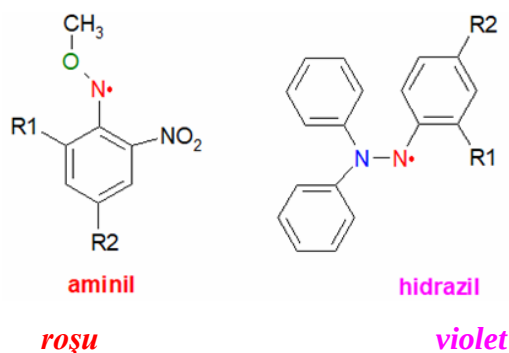
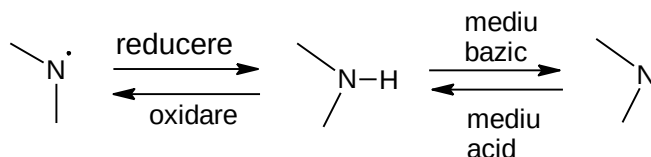


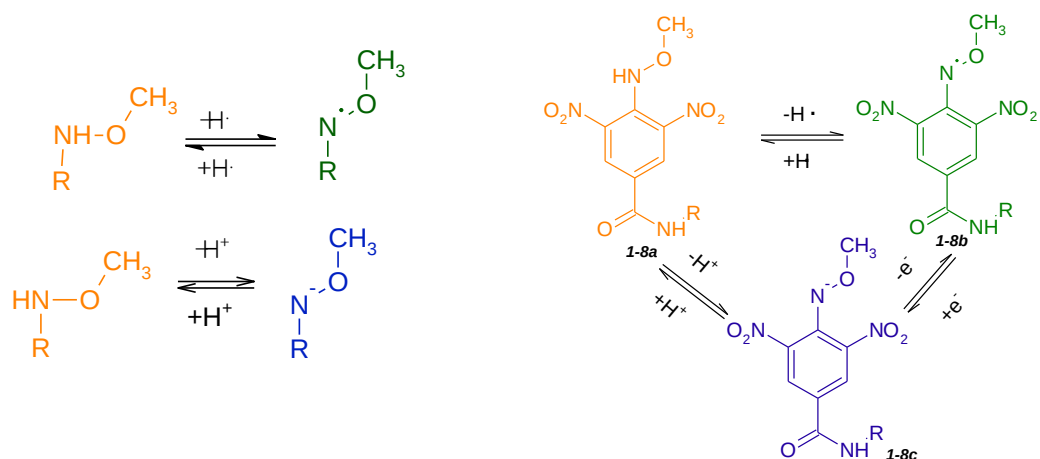
Fig.1.1. Structurile generale ale unor radicali liberi de tip aminil și hidrazil



Schema 1.1. Procese în care pot fi implicați radicali liberi centrați pe atomul de azot

Date originale

În capitolul 2 intitulat "***Sinteza și caracterizarea structurală a unor noi derivați de tipmetoxiamină***", s-a avut drept obiectiv sinteza și caracterizarea unor derivați noi ai acidului 3,5-dinitro-4-metoxi-aminobenzoic, care pot genera prin oxidare radicali metoxiaminil. Structura compușilor sintetizați urmând aceste proceduri a fost confirmată prin rezonanță magnetică nucleară și alte tehnici uzuale ale chimiei organice. Radicalii liberi derivați de la metoxiamine se obțin prin tratarea acestora cu PbO₂ (Schema 1.2.). Anionii corespunzători s-au obținut prin tratare cu o bază (KOH).



Scheme 1.2. Transformările reversibile ale derivaților de tip acid *N*-alcoxi-3,5-dinitro-amino-benzoici în radicalii liberi sau anionii corespunzători

Pentru doi dintre compuși s-au obținut cristale adecvate pentru analiza prin difracție de raze X (Fig. 1.2. și Fig. 1.3.).

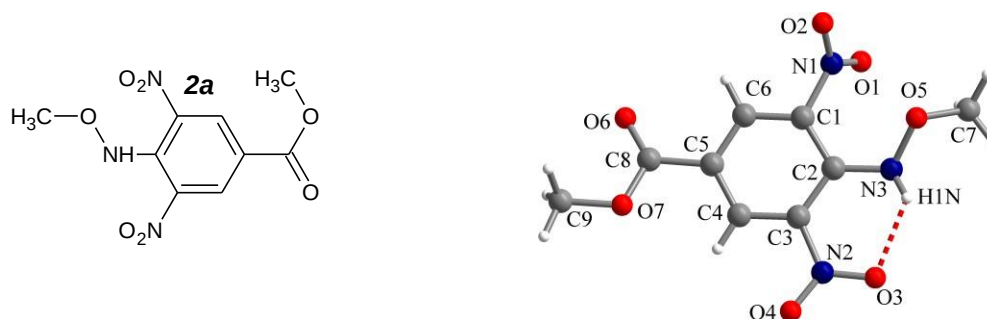


Fig. 1.2. Structura moleculară a compusului **2a** obținută prin difracție de raze X pe monocristal

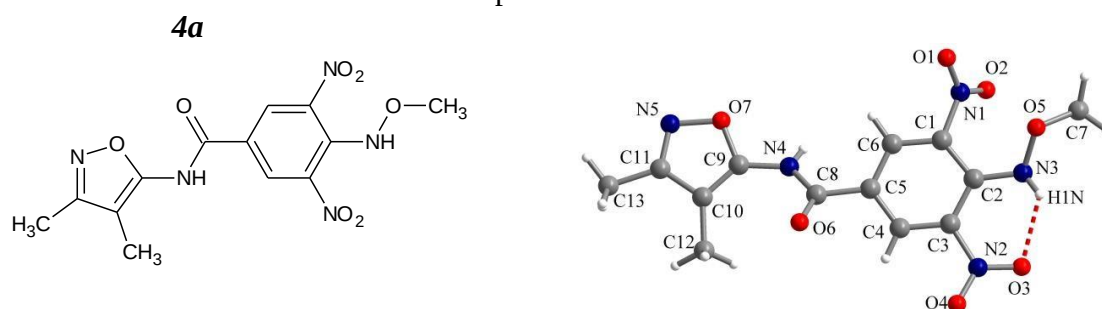


Fig. 1.3. Structura moleculară a compusului **4a** obținută prin difracție de raze X pe monocristal

Compușii de tip metoxiamine sunt compuși solizi de culoare galbenă, o caracteristică generală comună pentru compuși de tip polinitroamine. În spectrele UV-Vis se observă o bandă de absorbție intensă la aproximativ 380-390 nm. În mediile bazice, această bandă este deplasată batocromic cu aproximativ 200 nm și, în

consecință, culoarea compușilor devine albastră (Fig. 1.4.), datorită formării anionilor corespunzători.

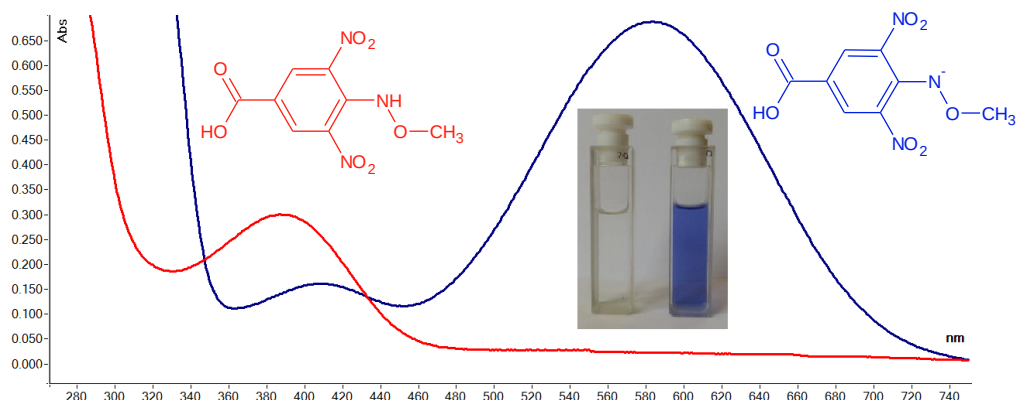


Fig. 1.4. Spectrul UV-Vis al compușilor **1a** și **1c**

Deoarece compușii **1-8a** pot fi implicați în reacții redox, s-a studiat comportamentul lor electrochimic, fiind cunoscut faptul că astfel de derivați *N*-alcoxil generează prin oxidare radicali liberi persistenți. Voltamogramele ciclice înregistrate au arătat un peak de oxidare ireversibil, cu o valoare a potențialului cuprinsă între 1,05-1,35 V (Fig. 1.5.), atestând durată mică de viață a radicalilor metoxiaminil formați.

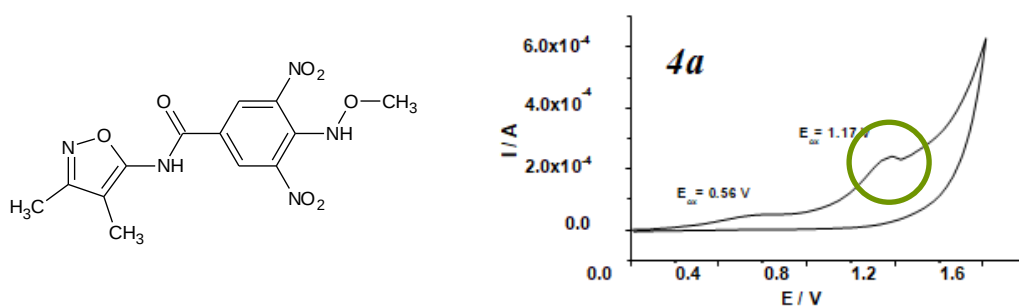


Fig. 1.5. Voltamogramă ciclică a unui compus de tip metoxiaminil

Pentru toți compușii **1b-8b** s-au înregistrat spectrele RES corespunzătoare (Fig. 1.6.). Ca regulă generală, se observă un triplet, împreună cu apariția unor linii de scindare hiperfină.

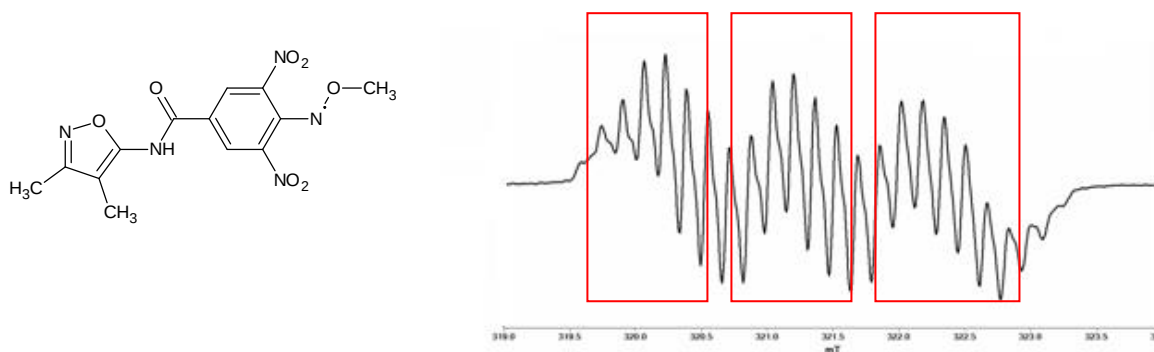


Fig. 1.6. Spectrul RES al radicalului **4b**

S-a determinat de asemenea hidrofobicitatea, prin calcularea descriptorilor moleculari: coeficient de partiție (log P) și suprafața polară totală PSA, care sunt considerați ^[10] ca fiind extrem de importanți în determinarea activității biologice a compușilor chimici. Valorile obținute au indicat o bună lipoficitate în cazul compușilor **8a** și **7a**, care conțin un rest de antipirină, respectiv de benzocaină.

Compușilor sintetizați le-au fost evaluate activitățile antimicrobiene și anti-proliferative. S-a testat activitatea antimicrobiană pe celule încorporate în biofilm dar și pe cele aflate în suspensie, atât pe celule bacteriene *Gram-pozitive* și fungice, iar activitatea anti-proliferativă pe celule HCT8 (celule tumorale de colon).

Au manifestat o bună activitate antimicrobiană, dar și citotoxicitate. Structura celor mai activi compuși este ilustrată în Fig. 1.7. și 1.9.

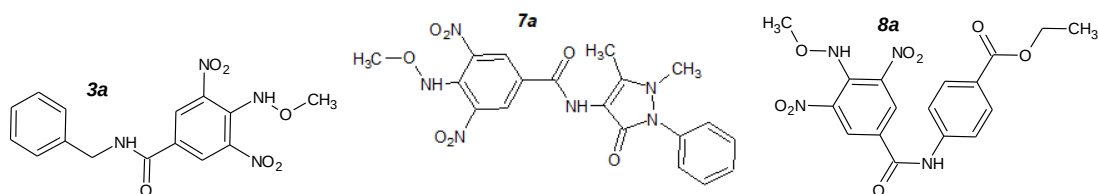


Fig.1.7. Structurile celor mai active compuși antimicrobieni

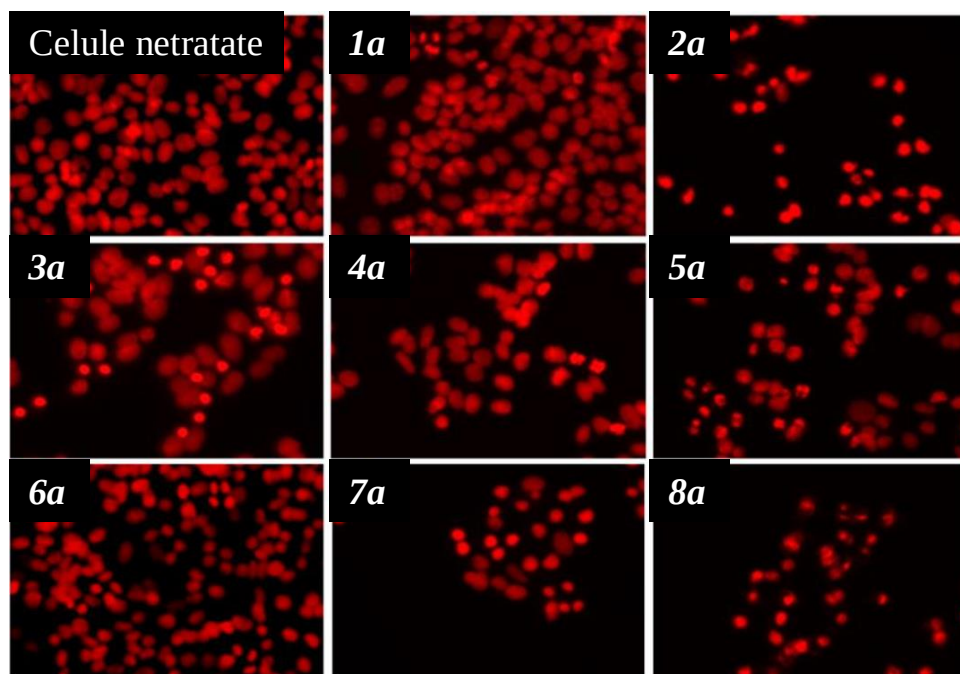


Fig. 1.8. Efectul a 5 mg/mL de compuși **1a-8a** asupra morfologiei celulelor HCT8

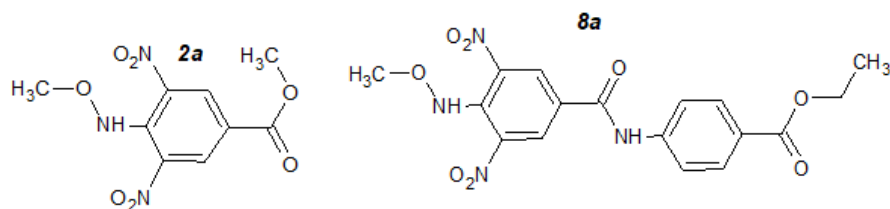


Fig. 1.9. Cei mai activi compuși antitumorali

Capitolul trei " *Sinteza, caracterizarea și studiul comparativ al unor radicali liberi de tip hidrazil*" prezintă o serie de cinci compuși de tip hidrazil. Această serie conține patru compuși cunoscuți în literatură (dar nedisponibili comercial) și suplimentar unul nou, compusul **12a** (Fig. 1.10.). Acești radicali de tip hidrazil au fost sintetizați împreună cu precursorii lor (hidrazine) și cu anionii corespunzători.

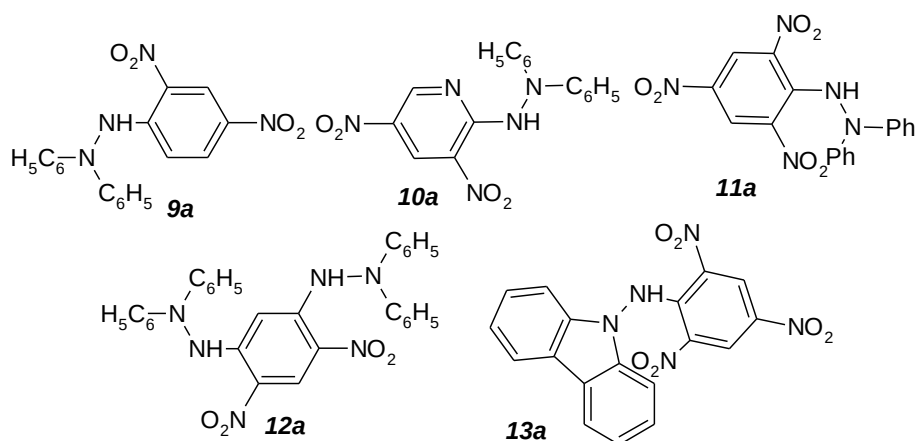


Fig. 1.10. Structura hidrazinelor **9a-13a**

Compușii **9a-13a** sunt obținuți cu ușurință din derivați de tip halogeno-nitrobenzen activat și hidrazinele corespunzătoare ^[9], în prezența unei baze. Prin oxidare cu PbO₂ și prin tratare cu o bază se obțin anionii corespunzători (Fig. 1.11).

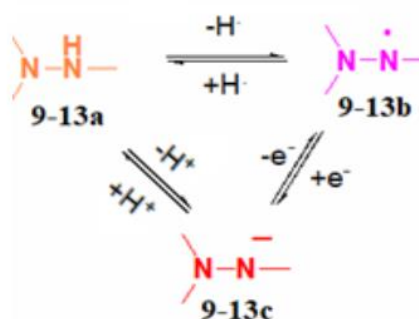


Fig. 1.11. Transformările reversibile hidrazine-radicali liberi-anioni

Pentru compusul **13a** s-au obținut cristale adecvate pentru analiza prin difracție de raze X (Fig. 1.12.).

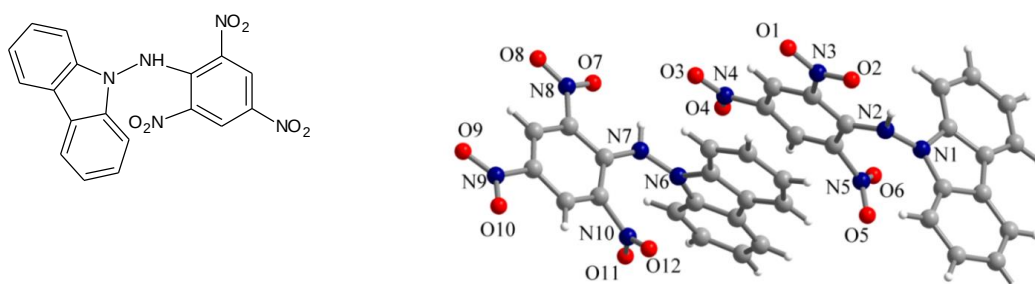


Fig. 1.12. Structura moleculară a compusului **13a** și unitatea asimetrică din structura cristalină a acestuia

Spectrele UV-Vis ale hidrazinelor **9a-13a** (albastru) și ale anionilor corespunzători **9c-13c** (roșu) au fost înregistrate în metanol (Fig. 1.13.). Compușii sintetizați au culori diferite, fapt ce se observă din Tabelul 3.3. Ca regulă generală, compușii **9a-13a** au maximul de absorbție în intervalul **320-360 nm** (culoare galbenă), prin tratare cu o bază hidrazinele se transformă în anionii corespunzători, de culoare maro-roșcat, cu maximul de absorbție situat în intervalul **360-440 nm**. Radicalii liberi au un interval mai restrâns al valorilor maximului de absorbție **500-530 nm** (culoare violet) (Fig. 1.14.).

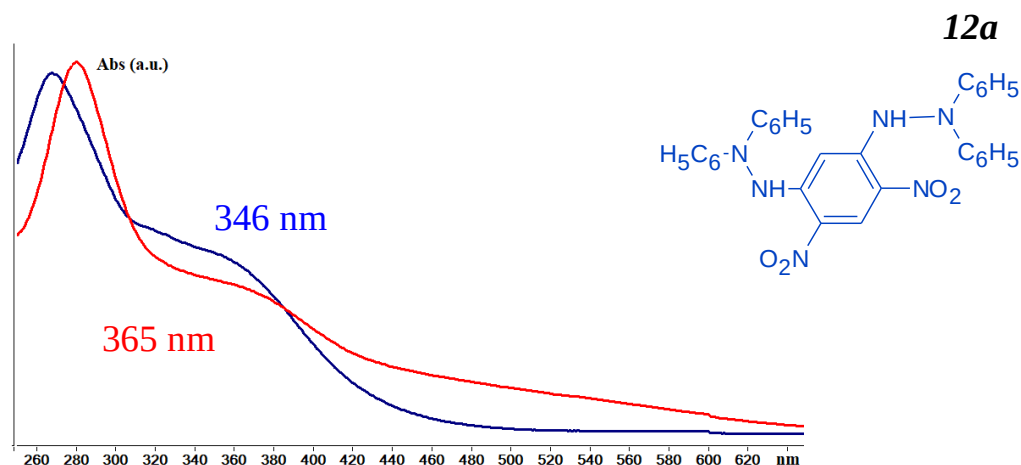


Fig. 1.13. Spectrele UV-Vis ale compușilor **12a,b**

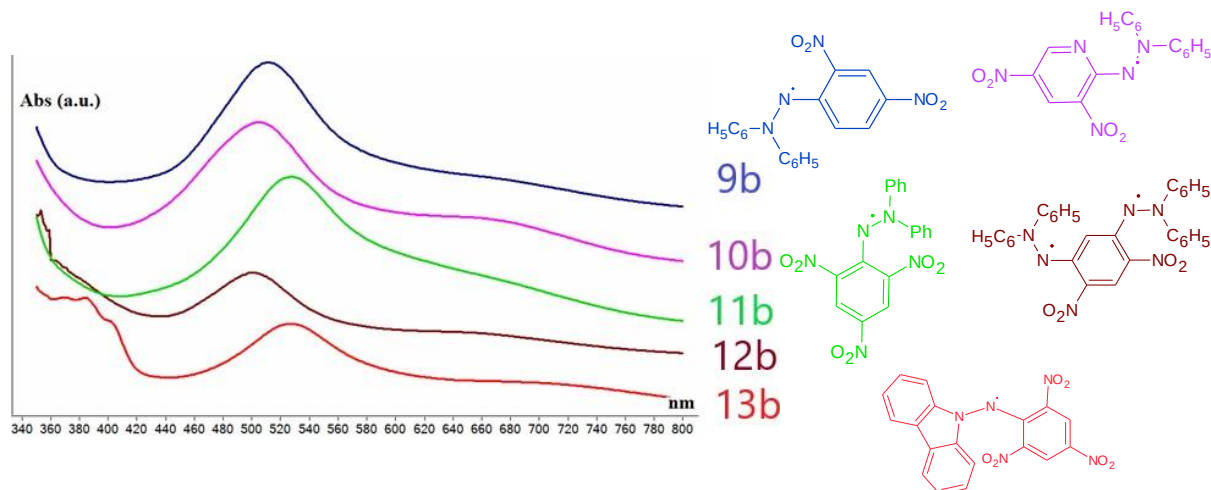


Fig.1.14. Spectrele UV-Vis ale radicalilor **9b-13b**

Voltametria ciclică a demonstrat durată mare de viață a acestor compuși (**9b-13b**). Prin oxidarea lor cu un singur electron s-au obținut radicalii liberi de tip hidrazil **9b-13b**. Prin îndepărtarea celui de-al doilea electron se obțin cationi-radicali, ca

urmare apărând cel de-al doilea vârf de oxidare. Procesul de electro-oxidare al anionilor la radicali liberi este unul reversibil (Fig. 1.15.).

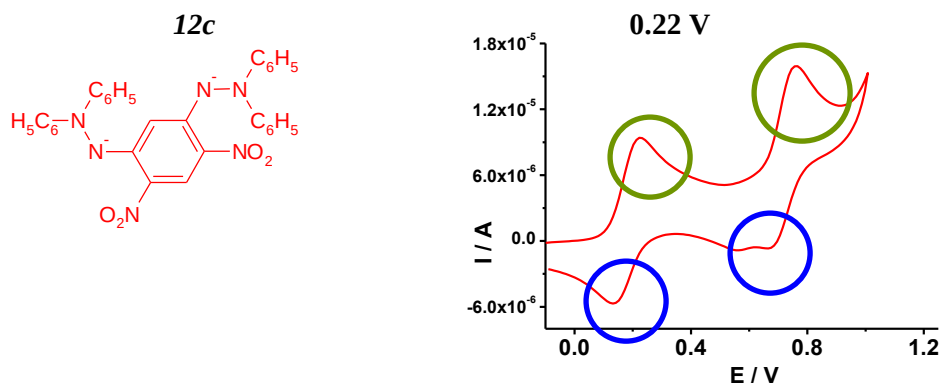


Fig 1.15. Voltamograma ciclică a compusului **12c**

Compușii **9b-13b** sunt radicali liberi persistenți, fapt dovedit prin *rezonanța electronică de spin* (Fig. 1.16.). Ca regulă generală, se poate observa în spectru apariția a cinci linii largi, datorate interacției electronului impar cu doi atomi de azot echivalenți.

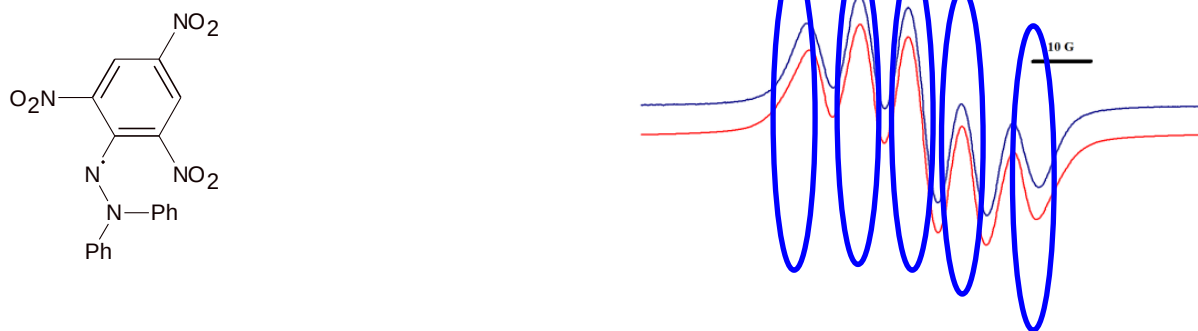


Fig. 1.16. Spectrul RES al compusului **11b**

S-a determinat și hidrofobicitatea prin intermediul programului MolInspiration, calculându-se coeficientul de partiție și suprafața polară totală.

PSA=106,91

log P=8,20

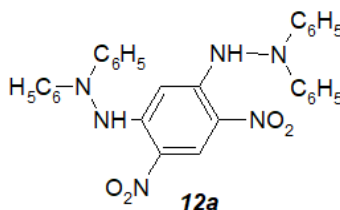
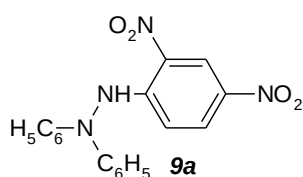


Fig.1.17. Structurile compușilor cu cele mai bune valori ale indicatorilor hidrofobicității

S-a determinat constanta de aciditate, iar cu valorile acesteia și cu cele ale potențialelor de oxidare determinate anterior s-au calculat valorile energiei de disociere pentru legătura N-H. Cea mai mică valoare a constantei de aciditate o prezintă compusul **11a**, acesta având în structură trei grupe nitro. Pentru compusul **13a** energia de disociere are valoarea 82 kcal/mol. Această valoare este în concordanță cu capacitatea oxidantă puternică ^[10-12] a radicalului **13b**, care este corelată cu substituții

Capitolul 4 “*Precursori fluorescenți ai radicalilor liberi de tip aminil și hidrazil, derivați de la clorura de dansil*” prezintă sinteza unor noi compuși fluorescenți care să conțină în structură un rest dansil și un rest de radical liber de tip metoxiaminil sau hidrazil.

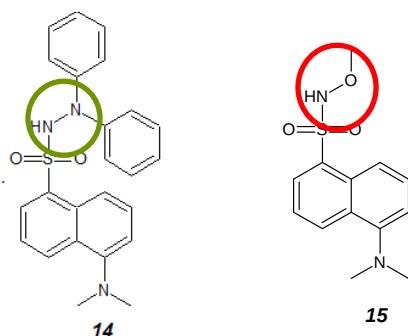


Fig. 1.18. Structurile precursorilor nou sintetizati:

14-hidrazina

15-metoxiamina

Compusul **15** a putut fi caracterizat prin difracție de raze X pe monocristal. Prin caracterizarea prin spectroscopie în ultraviolet-vizibil s-au obținut maxime de absorbție similare, confirmând comportmentul de absorbție al părții dansil ^[13] (Fig. 1.19.).

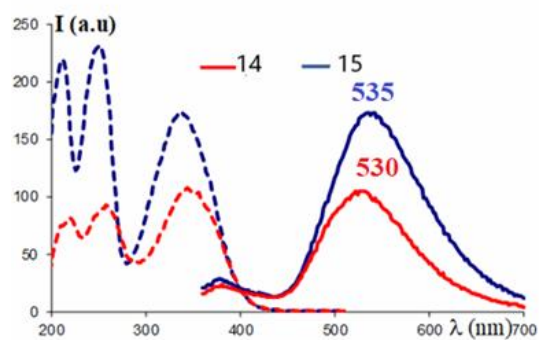
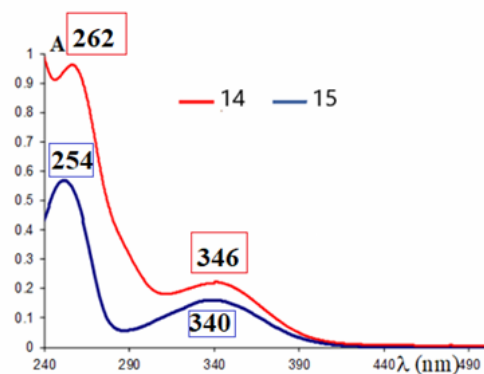


Fig. 1.19. Spectrele UV-Vis ale compuşilor **14** și **15**

Spectrele de excitare (linii punctuate) și emisie (linii continue) ale compuşilor **14** și **15**

Comportamentul de fluorescență poate fi atribuit părții dansil, cunoscută pentru banda de transfer de sarcină între grupa donoare, dimetilamino și grupa sulfonil, la aproximativ 540 nm.

Oxidarea cu dioxid de plumb a compusului **14** a condus la formarea radicalului **16**, prezența acestuia fiind detectată prin spectroscopie RES, spectrul acestuia fiind format din cinci linii echidistante, largi caracteristice hidrazililor (Fig. 1.20.).

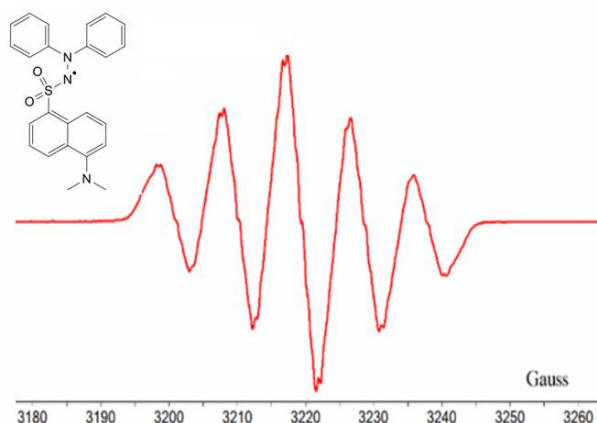


Fig. 1.20. Spectrul RES al compusului **16**

$\alpha_{N1} = \alpha_{N2} = 9.25$ Gauss,
lărgimea liniei 4 G

Oxidarea, în aceleași condiții a compusului **15**, nu a condus la apariția unui semnal RES, dar putem afirma că s-a format radicalul instabil **17** (în literatură^[14, 15, 16] fiind descriși astfel de radicali liberi), care la descompunere a avut ca produs secundar radicalul metoxi. S-a utilizat metoda captatorilor de spin, utilizând drep capcană terț-butil- α -nitrona (Fig. 1.21.). Spectrul spin-aductului este format dintr-un triplet de dublete.

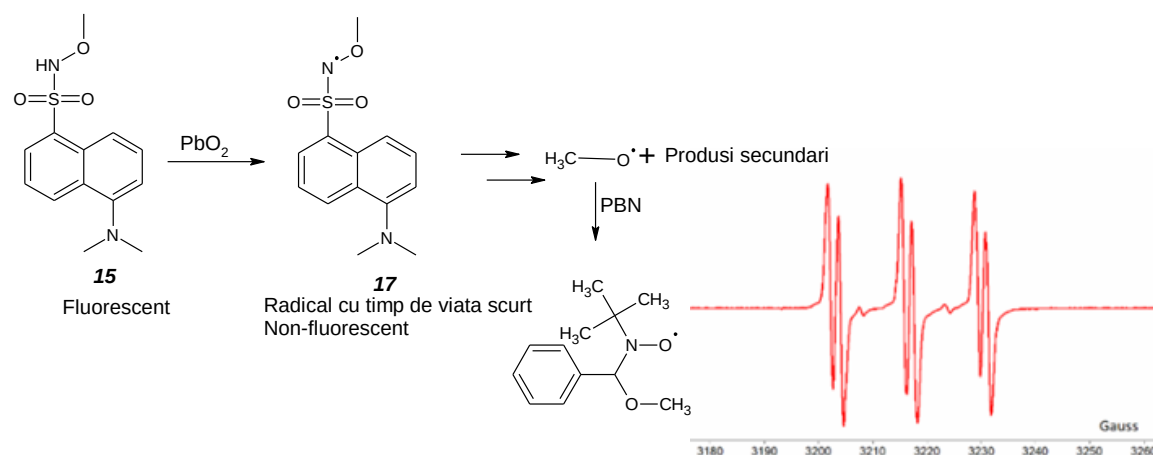


Fig. 1.21. Obținerea spin aductului radicalului **17** și spectrul RES al acestuia

Diferențele și comparațiile generale calitative (amintite în capitolele trecute) au fost discutate și din punct de vedere cantitativ în capitolul cinci intitulat „*Studiul comparativ al proprietăților radicalilor de tip aminil și hidrazil*”.

Concluzii generale

În cadrul acestei teze au fost obținute două serii de compuși, metoxiamine și hidrazine, precursori ai radicalilor liberi de tip aminil și hidrazil. Alegerea acestora s-a bazat pe proprietățile pe care le dețin, cum ar fi comportament acido-bazic sau redox, reversibil, însoțit de schimbarea culorii, capacitate antioxidantă, proprietăți biologice. Compușii au fost investigați prin diverse tehnici și metode (RMN, RES, IR, MS, voltametrie ciclică, UV-Vis, log P, etc.). S-a realizat o comparație între proprietățile investigate anterior ale celor două clase de compuși, fiind important de arătat prin ce se caracterizează una în raport cu cealaltă. De asemenea, studiul a fost completat cu sinteza a doi precursori fluorescenți, derivați de dansil. Multitudinea de tehnici și ușurința prin care se pot monitoriza astfel de specii chimice, cuplată cu proprietățile biologice, le recomandă în utilizarea în procese (bio)chimice de interes.

Referințe selective

- [1] Forrester, A. R.; Hay, J. M.; Thomson, R.H.; "*Organic Chemistry of stable free radicals*", Academic Press, (1968)
- [2] Frémy, E.; Annales Chim. Phys. 21 (1845), 218
- [3] Gomberg, M.; J. Am. Chem. Soc. 22 (1900), 757
- [4] Paneth, F.; Hofeditz, W. E.; J. Inorg. Chem. 62 (1929), 1335
- [5] Griller, D.; Ingold, K. U.; Acc. Chem. Res. 9 (1976), 13
- [6] a) Weil, J. A.; Bolton, J. R.; "*Electron Paramagnetic Resonance: Elementary Theory and Practical Applications*", Wiley, (2007); b) Brustolon, M.; "*Electron Paramagnetic Resonance: A Practitioner's Toolkit*", Wiley, (2009)
- [7] Ioniță, P.; "*Radicali liberi persistenți în exemple și aplicații*", Ars Docendi, (2010)
- [8] Zakeri-Milani, P.; Tajerzadeh, H.; Islambolchilar, Z.; Barzegar, S.; Valizadeh, Daru, H.; 14 (2006), 164

- [9] Stanciuc, G.; Zarna, N.; Spătaru, N.; Constantinescu, T.; Rev. Roum. Chim. **41** (1996), 755
- [10] Hristea, E. N.; Bem, M.; Balaban, T. S.; Eichhöfer, A.; Căproiu, M. T.; Drăghici, C.; Ioniță, G.; Spătaru, T.; Enache, C.; Maganu, M.; Beteringhe, A.; Hillebrand, M.; Constantinescu, T.; Balaban, A. T.; Arkivoc **xi** (2011), 213
- [11] Balaban, A. T.; Constantinescu, T.; Căproiu, M. T.; Giorgi, M.; Balaban, T. S.; Naturforsch. B **72** (2017), 89
- [12] Baratoiu, R. D.; Bem, M.; Răduțiu, A. C.; Spătaru, T.; Radu, M. M.; Voicescu, M.; Ioniță, G.; Stănică, N.; Constantinescu, T.; Balaban, A. T.; Monat. Chem. **148** (2017), 1411
- [13] Srivastava, P.; Ali, R.; Razi, S. S.; Shahid, M.; Patnaik, S.; Misra, A. Tetrah. Lett. **54** (2013), 3688
- [14] Stanciuc, G.; Căproiu, M. T.; Caragheorgheopol, A.; Căldăraru, H.; Balaban, A. T.; Walter, R. I. J. Mag. Reson. **75** (1987), 63
- [15] Tudose, M.; Badea, F. D.; Ioniță, G.; Maganu, M.; Căproiu, M. T.; Ioniță, P.; Constantinescu, T.; Balaban, A. T., Struct. Chem. **21** (2010), 1227
- [16] Bem, M.; Bărețoiu, R.; Răduțiu, C.; Lete, C.; Mocanu, S.; Ioniță, G.; Lupu, S.; Căproiu, M. T.; Mădălan, A. M.; Pătrașcu, B.; Zarafu, I.; Ioniță, P. J. Molec. Struct. **1173** (2018), 291

Lista publicații și participări la manifestări științifice:

Articole

Nr.	Titlul lucrării/ autori/ revista/ an/ volum/ pagini
1.	<i>Synthesis and structural characterization of some novel methoxyamino derivatives with acid-base and redox behaviour,</i> M. Bem, R. Baratoiu, C. Radutiu, C. Lete, S. Mocanu, G. Ionita, S. Lupu, M. T. Caproiu, A. M. Madalan, B. Pătrașcu , I. Zarafu, P. Ionita, <i>Journal of Molecular Structure</i> , 2018 , 1173, 291-299
2.	<i>Bioevaluation of the antimicrobial and antiproliferative potential of some derivatives of 3,5-dinitro-4-methoxyamino-benzoic acid,</i> I. Zarafu, B. Pătrașcu , L. Măruțescu, C. Bleotu, C. Limban, A. Tatibouet, M. C. Chifiriuc, D. C. Nuță, P. Ioniță, <i>Farmacia</i> , 2020 , 68, 8-14
3.	<i>Synthesis and spectral comparison of electronic and molecular properties of some hydrazines and hydrazyl free radicals,</i> B. Pătrașcu , C. Lete, C. Popescu, M. Matache, A. Păun, A. Mădălan, P. Ioniță, <i>Arkivoc</i> , 2020 , vi, 1-10
4.	<i>Synthesis of fluorescent dansyl derivatives of methoxyamine and diphenylhydrazine as free radical precursors,</i> B. Pătrașcu , S. Mocanu, A. Coman, A. M. Mădălan, C. Popescu, A. Păun, M. Matache, P. Ioniță, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020 , 21, 3559- 3568

Conferințe:

Nr.	Titlul lucrării/ autorii / conferința
1.	<i>Synthesis and cytotoxicity of new aminopyrazolo-benzimidazoles derivatives- poster,</i> C. Zălaru, V. G. Preda, M. A. Strinoiu, B. Pătrașcu , F. Dumitrașcu, C. Drăghici, I. A. Târcomnicu, M. Marinescu, M. Fierbințeanu, A. Juncu, <i>Analytical and nano-analytical methods for biomedical and environmental sciences, IC-ANMBES 2018, Brasov 23-25 Mai</i>
2.	<i>Novel substituted pyrazole hybrids with anti-tumor activity-poster,</i> A. Tătuțescu, V. Cojocaru, B. Pătrașcu , C. Zălaru, F. Dumitrașcu, C. Drăghici, I. Târcomnicu, M. Marinescu, R. Tatia, L. Moldovan, <i>21st Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Constanța, Mamaia-România, 4-7 Septembrie 2019</i>
3.	<i>Synthesis and comparative study of some aminyl and hydrazyl free radicals and their congeners- comunicare orală,</i> B. Pătrașcu , C. Lete, C. Popescu, M. Matache, A. Păun, A. Mădălan, I. Zarafu, P. Ioniță, <i>SICHEM - International Symposium of Chemical Engineering and Materials, 17-18 Septembrie 2020, București</i>