

Université de Paris, Institut de Biologie Physico-Chimique, 13, rue Pierre Curie, Paris 5e

Sur les propriétés électroniques de la phénothiazine et de son radical*

Par

JEAN-PAUL MALRIEU et BERNARD PULLMAN

La phénothiazine et son radical sont probablement pliées le long de l'axe passant par les deux hétéroatomes centraux. Des calculs sont effectués par la méthode des orbitales moléculaires sur la modification des caractéristiques électroniques de la phénothiazine en fonction du pliage. On montre, que les densités de spin calculées pour les différentes configurations spatiales possibles du radical phénothiazinique permettent, par comparaison avec les densités expérimentales, de choisir la configuration la plus probable. C'est la configuration pliée dans laquelle le proton attaché à l'azote se trouve placé entre les deux cycles latéraux. L'étude des potentiels d'oxydation polarographique montre qu'au contraire dans les dérivés 10-substitués de la phénothiazine, le substituant aliphatique trop volumineux est placé hors des cycles latéraux.

Phenothiazine and its free radical are probably folded along the axis passing through the two central heteroatoms. Calculations are carried out by the molecular orbital method on the modification of the electronic characteristics of the phenothiazine ring as a result of folding. It is shown, in particular, that the spin densities calculated for the different possible geometrical configurations of the phenothiazine free radical permit, by comparison with experimental spin densities, to deduce which configuration is the most probable. In the present case, this is the folded configuration in which the proton attached to the nitrogen atom is placed between the two lateral rings. The energy of the highest filled molecular orbital is also a sensitive function of the geometrical configuration of the molecule. The study of the polarographic oxidation potential of substituted phenothiazines shows that, in contrast to the parent molecule, in the N-alkyl substituted derivatives the voluminous alkyl substituent is probably pushed out to an external position with respect to the lateral rings.

Phenothiazin und sein Radikal sind wahrscheinlich längs der N-S-Verbindungsline ge-
knickt. Wir berechneten nach der MO-Methode die Änderungen der elektronischen Eigen-
schaften des Moleküls mit dem Knickwinkel. Der Vergleich der für die verschiedenen denkbaren
Konfigurationen des Radikals berechneten Spindichten mit Meßwerten erlaubt, eine von
ihnen als am wahrscheinlichsten auszuwählen. Es ist die geknickte Form, in der das H-Atom
am Stickstoff zwischen den aromatischen Ringen liegt. Die Untersuchung der polarographi-
schen Oxydationspotentiale zeigt dagegen, daß in den N-alkyl-substituierten Phenothiazin-
derivaten die aliphatische Gruppe von den Seiten-Ringen wegsteht.

Introduction

La phénothiazine et un certain nombre de ses dérivés pharmacologiques comme la chlorpromazine, sont connus pour leurs propriétés oxydoréductrices particulières qui les rapprochent des flavines [34]. Ces composés se signalent, en effet, comme d'excellents donneurs d'électrons ainsi qu'en témoigne leur tendance à former des complexes de transfert de charge avec des accepteurs d'électrons tels que les flavines oxydées [18, 38] et les ions métalliques [8, 9]. Les mesures récentes

* Ce travail a bénéficié de la subvention CY-3073 du Public Health Service des Etats-Unis (National Cancer Institute).

du potentiel d'ionisation de l'état solide confirment cette propriété: les valeurs observées qui sont de 4,36 eV [17] ou de 5,14 eV [24] sont plus faibles que celle de certains systèmes conjugués nettement plus grands. Par ailleurs, la phénothiazine possède des propriétés semiconductrices [13]. Enfin ces composés sont connus pour leur capacité à former des radicaux libres par départ d'un électron, soit par oxydation chimique ou électrochimique [27, 5, 10, 19, 20, 30, 36, 12, 2] soit au cours de transformations métaboliques [11].

B. PULLMAN et A. PULLMAN [33] ont attribué ces propriétés électroniques particulières à la position élevée de la plus haute orbitale moléculaire occupée (p. h. o. o.) de ces types de composé: en fait la p. h. o. o. de la phénothiazine, calculée par la méthode de Hückel, est même antiliante, son coefficient K_i (l'énergie de l'orbitale étant de la forme $E_i = \alpha + K_i \beta$) ayant la valeur de $-0,216$, ce qui est très rare pour une orbitale occupée. Depuis, ORLOFF et FITTS [29] ont montré que cette propriété exceptionnelle de la p. h. o. o. disparaît lorsque l'on tient compte, comme cela avait été proposé pour le thiophène [21], de la participation à la conjugaison des orbitales $3d$ de l'atome de soufre. Dans le traitement de ORLOFF et FITTS, la phénothiazine reste néanmoins un très bon donneur d'électron et il est par ailleurs difficile de savoir laquelle des deux approximations précitées est la meilleure.

Toutefois, comme l'ont remarqué PULLMAN et PULLMAN [34], aucun de ces travaux ne tient compte d'une propriété particulière du cycle de la phénothiazine à savoir *du pliage probable de la molécule le long de l'axe passant par les deux hétéroatomes du cycle central*. En effet l'étude des moments dipolaires des ces composés [32] montre que la molécule est pliée d'un angle d'environ 20 à 40° autour de l'axe N-S. Cette propriété géométrique est d'ailleurs partagée par toute une série de composés analogues, du thianthrène à l'isoalloxazine réduite, qui se signalent en général par leur capacité réductrice et leur propension à former des radicaux libres cationiques. Il est évident qu'une telle perte de coplanéité peut avoir des influences notables sur les caractéristiques électroniques de la molécule. La présente note étudie donc l'effet du pliage sur la position des niveaux d'énergie électronique et aussi sur la répartition des densités de spin dans le radical libre phénothiazinique, problème dans lequel, comme nous le verrons plus loin, ces considérations de pliage s'avèrent particulièrement profitables. Un article séparé rendra compte d'une étude analogue effectuée pour des flavines [26].

Méthode de calcul

Les détails de la méthode ont été décrites ailleurs [25]. Nous n'en résumons ici que les lignes essentielles.

La méthode utilisée est une méthode de Hückel systématisée pour tenir compte des différentes configurations. Nous avons pris pour paramètres coulombiens α des quantités proportionnelles aux potentiels d'ionisation pour des électrons appartenant à des doublets, et aux électronégativités dans le cas des orbitales atomiques simplement occupées, selon la suggestion de G. BERTHIER [3]. Ces quantités sont tirées des tables de HINZE [14]. On a donc

$$\delta_X = k (U_X - U_C) \quad (1)$$

où k est un coefficient de proportionnalité ajusté empiriquement.

U_X est l'électronégativité ou le potentiel d'ionisation de l'orbitale atomique dans l'état d'hybridation considérée.

U_C est l'électronégativité de l'orbitale π du carbone benzénique (5,59 eV).

Les termes d'interaction β_{xy} entre deux orbitales atomiques voisines x et y ont les valeurs usuelles pour les configurations planes, mais sont proportionnelles aux intégrales de recouvrement S_{xy} pour les configurations pliées :

$$\eta_{xy} \cdot \beta_{CC} = \beta_{xy}^{(i)} = \frac{S_{xy}^{(i)}}{S_{xy}^{(0)}} \beta_{xy}^{(0)} \quad (2)$$

où (i) représente une configuration pliée et (0) la configuration plane. On trouvera dans le Tab. 1 les valeurs numériques des paramètres utilisés. On remarquera les

Tableau 1. Valeurs numériques des paramètres utilisés

Atome	Hybridation	Configuration	δ_x	η_{xy}
N	$tr\ tr\ tr\ \underline{\pi^2}$		1,00	0,80
	$te\ te\ te\ \underline{te^2}$	doublet extra	1,34	0,65
		doublet intra	1,34	0,27
S	$tr\ tr\ tr^2\ \underline{\pi^2}$		0,94	0,60
	$te\ te\ te^2\ \underline{te^2}$	doublet extra	1,25	0,47
		doublet intra	1,25	0,10

valeurs plus fortes des paramètres diagonaux pour l'atome de soufre que la valeur couramment utilisée ($\delta_S = 0$). Le paramètre k de l'équation (1) a été ajusté empiriquement [25] pour rendre compte des densités de spin expérimentales de la phénoxanthéine, du thianthréne, de l'oxanthréne et de la dihydrophénazine. Il est tel que $\delta_{N-H} (tr\ tr\ tr\ \pi^2) = 1,00$.

D'autre part les tables de HINZE ne donnant les potentiels d'ionisation des doublets libres du soufre et de l'azote que pour des états d'hybridation définis nous avons étudié des configurations moléculaires extrêmes: la configuration plane d'une part

(angles en C-N-C et C-S-C de 120°) et les configurations pliées «tétraogonales» où les atomes de soufre et d'azote sont dans des états sp^3 . Les angles C-N-C et C-S-C valent alors $109^\circ 28'$ et les deux plans contenant les cycles benzéniques font un angle de 38° . Nous devons signaler que deux possibilités se présentent pour un tel angle de pliage quant à la disposition de l'atome d'hydrogène attaché à l'azote (Fig. 1). Nous

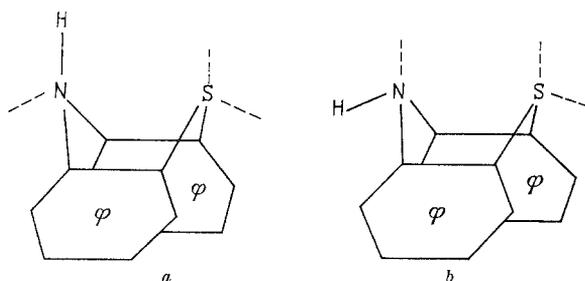


Fig. 1. Configurations pliées «tétraogonales» ($\hat{N} = 109^\circ$, $\hat{S} = 109^\circ$) (en pointillé: direction de localisation des doublets)
a Configuration «H extra», b Configuration «H intra»

avons appelé configurations «H intra» la configuration où le proton se trouve entre les feuillets et «H extra» la configuration où l'atome d'hydrogène pointe hors des feuillets. Ces deux configurations ne sont pas équivalentes du point de vue électronique. Les calculs effectués en prenant en considération les deux doublets de l'atome de soufre pour les configurations pliées ne sont pas sensiblement différents de ceux qui ne font intervenir que le doublet le plus conjugué (extra).

Résultats et leurs discussions

A. Influence du pliage sur les niveaux énergétiques

On trouvera dans le Tab. 2 les valeurs des racines (en β_{CC}) donnant les niveaux énergétiques des configurations envisagées. Diminuant la conjugaison du système

Tableau 2. Niveaux énergétiques des O. M. de la phénothiazine

	Configuration Plane	Configuration Pliée H intra	Configuration Pliée H extra
orbitales	-2,139	-2,083	-2,043
	-2,000	-2,000	-2,000
	-1,215	-1,141	-1,096
	-1,098	-1,058	-1,015
vides	-1,000	-1,000	-1,000
	-1,000	-1,000	-1,000
orbitales	0,237	0,490	0,646
	0,743	0,835	0,928
	1,000	1,000	1,000
	1,000	1,000	1,000
	1,472	1,516	1,435
occupées	1,604	1,685	1,543
	2,000	2,000	2,000
	2,387	2,345	2,192

π , le pliage doit abaisser les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires. C'est ce que l'on constate pour toutes les orbitales libres et la quasi totalité des orbitales occupées (à l'exception de la plus basse). Les énergies électroniques totales du

Tableau 3. Énergie électronique totale du système π

Plane	Pliée H intra	Pliée H extra
$16\alpha + 20,886\beta$	$16\alpha + 21,742\beta$	$16\alpha + 21,488\beta$

système π sont très voisines pour les deux configurations pliées, et plus basses que pour la configuration plane (Tab. 3).

Plus intéressante du point de vue chimique et biochimique, la plus haute orbitale

moléculaire occupée est assez sensible à la configuration géométrique. Il convient tout d'abord de remarquer que la valeur du paramètre coulombien pour l'atome de soufre $\delta_S = 0,94$ utilisée pour la configuration plane fait disparaître l'antialiance de la p. h. o. o. Cependant les valeurs trouvées pour les configurations planes et pliées «H intra» sont suffisamment faibles pour être compatibles avec les propriétés de donneurs d'électrons de la phénothiazine. L'abaissement est beaucoup plus considérable pour la configuration «H extra», la conjugaison du doublet de

l'azote étant alors plus faible. Cette valeur paraît peu compatible avec les propriétés chimiques de la molécule.

Les charges varient peu lors du pliage: les densités sur les hétéroatomes ont plutôt tendance à augmenter.

B. Structure du radical libre phénothiazinique

En l'absence d'indications contraires, il est raisonnable de supposer que le radical libre dérivé de la phénothiazine par départ d'un électron de sa p. h. o. o. possède une configuration très proche de la configuration moléculaire. Nous avons donc calculé les densités de spin à partir des coefficients atomiques de la plus haute orbitale moléculaire occupée. Il est intéressant de comparer les résultats du calcul avec les résultats expérimentaux.

Le spectre expérimental de résonance paramagnétique électronique (EPR) se compose essentiellement sous faible résolution de quatre raies principales dont les intensités sont sensiblement dans les rapports 1:2:2:1. Ces raies correspondent à deux couplages d'amplitudes voisines, l'un de l'électron célibataire avec le noyau ^{14}N , l'autre de l'électron avec le proton attaché à l'azote. Pour ces couplages les expérimentateurs ont proposé des valeurs numériques légèrement différentes:

$$\begin{array}{l} a_{\text{N}} = 7,1 \text{ Gauss} \\ a_{\text{NH}} = 7,9 \text{ Gauss} . \end{array} \quad \text{Pour GAGNAIRE et al. [12]}$$

$$\begin{array}{l} a_{\text{N}} = 7,0 \text{ Gauss} \\ a_{\text{NH}} = 8,1 \text{ Gauss} . \end{array} \quad \text{Pour BILLON et al. [6, voir aussi 28]}$$

Les couplages relatifs aux cycles benzéniques latéraux sont plus difficiles à déterminer [12]. PIETTE, BULOW et FORREST [31] assurent que les couplages en 2-3-7-8 (Fig. 2) sont trois fois plus importants que les couplages en 1-4-6-9, sans donner de valeurs numériques précises pour la phénothiazine proprement dite. Cette incertitude est d'autant plus regrettable que la valeur numérique de la constante Q_{CH} de la relation

$$a_{\text{H}} = Q_{\text{CH}} \rho_{\text{C}}$$

est connue de façon assez précise ($|Q_{\text{CH}}| = 24 \text{ G}$). Il n'en est pas de même pour les constantes relatives à l'azote. Faute de données précises pour les configurations pliées des molécules de ce type nous nous sommes contentés des formules proposées par BOLTON, CARRINGTON et SANTOS-VEIGA [7].

$$a_{\text{NH}} = Q_{\text{NH}} \rho_{\text{N}}$$

$$a_{\text{N}} = Q_{\text{N}} \rho_{\text{N}},$$

sans faire appel aux formules plus complexes proposées entre autres par WARD [37], ATHERTON et al. [1] et STONE et MAKI [35]. BOLTON et al. [7] proposent pour les molécules de ce type (dihydropyrazine, dihydrophénazine) les valeurs:

$$Q_{\text{NH}} \simeq -35 - 39 \text{ G}$$

$$Q_{\text{N}} \simeq 32 - 36 \text{ G} .$$

Nous avons retenu les valeurs obtenues pour ces paramètres par STONE et MAKI [35] sur la base de mesures plus précises pour la dipropyrazine,

$$Q_{\text{NH}} \simeq -38,8 \text{ G} \pm 2 \text{ G}$$

$$\text{et } Q_{\text{N}} \simeq 36,6 \text{ G} \pm 2 \text{ G}$$

la densité de spin sur l'atome d'azote est alors très proche de

$$\rho_{\text{N}} = 0,203.$$

En ce qui concerne la densité de spin sur l'atome de S les données disponibles ne paraissent se référer qu'aux dérivés protonisés de certaines phénothiazines [2]. Elles paraissent indiquer dans ce cas une concentration sensiblement équivalente sur le S et le N. Il paraît très probable qu'il en est de même pour le radical libre dérivé de la phénothiazine elle même.

Les résultats des calculs des densités de spin consignés dans le Tab. 4 permettent, d'une part, de juger de l'influence du pliage sur la répartition de ces gran-

Tableau 4. Densités de spin théoriques

configurations atomes	Plane	Pliée H intra	Pliée H extra
1	0,035	0,018	0,003
2	0,036	0,050	0,097
3	0,054	0,059	0,022
4	0,018	0,011	0,046
5	0,217	0,191	0,293
10	0,244	0,195	0,047
11	0,056	0,083	0,078
12	0,070	0,086	0,083

deurs et, d'autre part, en comparant les indications de la théorie avec celles de l'expérience pour les différentes configurations, d'en déduire celle pour laquelle l'accord entre ces deux groupes de résultats est le meilleur et, par conséquent, qui

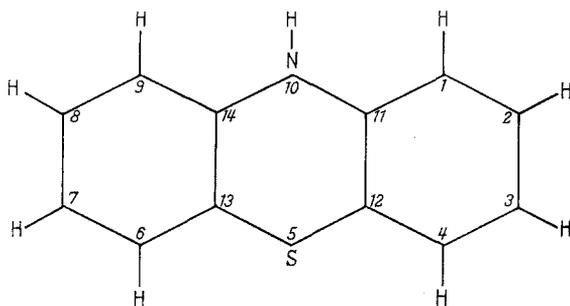


Fig. 2. Numérotage des atomes dans la phénothiazine

peut raisonnablement être estimée la plus probable. Ainsi, dans la configuration plane, la densité de spin théorique sur l'azote est d'environ 20% plus élevée que ne paraît l'être la densité expérimentale et le rapport des densités de spin sur les carbones des cycles latéraux est également éloigné de sa valeur expérimentale en particulier en ce

qui concerne l'atome 1. De même, la densité de spin sur le soufre paraît un peu trop faible par rapport à celle sur l'azote. Le pliage diminue les densités de spin sur l'azote mais il la diminue beaucoup trop dans la configuration «H extra» qui est également caractérisée par des rapports tout à fait mauvais en ce qui concerne a) les densités relatives sur les carbones des cycles latéraux et b) les densités relatives sur le soufre et l'azote. En revanche, dans la configuration «H

intra» nous observons, à la fois, une valeur de la densité de spin sur l'azote, une valeur du rapport des densités sur le soufre et sur l'azote, et une valeur du rapport des densités de spin sur les carbones des cycles latéraux en excellent accord avec l'expérience. Nous pouvons en déduire que la configuration pliée «H intra» est la plus probable. Cet exemple montre donc l'utilité de l'examen de l'effet du pliage sur la répartition théorique des densités de spin pour l'évaluation de la configuration moléculaire la plus probable. Un autre exemple de l'utilité du procédé est offert par notre étude des radicaux dérivés de l'isoalloxazine et de l'alloxazine [26].

Les calculs décrits ici ont été effectués sans tenir compte des hybridations possibles qui mettraient en jeu les orbitales $3d$ du soufre. Le travail de LUCKEN [22] sur la répartition des densités de spin dans le radical cationique du 1,4-dithiène montre que l'introduction de cette hybridation ne saurait modifier beaucoup la nature générale de nos résultats.

C. Radical libre cationique de la 3-hydroxylphénothiazine

La réduction de la phénothiazine-3-hydroxyl [4] donne un radical libre cationique étudié par J. P. BILLON et al. [6, 28], qu'on peut rapprocher du radical obtenu à partir de la 3-methoxy-phénothiazine étudiée par PRETTE, BULOW et FORREST [31]. Les constantes de couplages proposées pour les interactions CH sont très différentes dans les deux cas bien que les spectres semblent identiques. Les valeurs numériques sûres sont là encore relatives aux couplages électron célibataire-noyau ^{14}N et électron célibataire-proton attaché à l'azote :

$$a_{\text{NH}} = 6,6 \text{ ou } 6,7 \text{ G}$$

$$a_{\text{N}} = 6,0 \text{ G} .$$

Avec les mêmes valeurs des paramètres Q_{NH} et Q_{N} que celles utilisées plus haut, nous obtenons une densité expérimentale de 0,169 sur l'atome d'azote. Les calculs théoriques donnent des densités de

$$q_{\text{N}} = 0,230 \text{ pour la configuration plane}$$

$$q_{\text{N}} = 0,179 \text{ pour la configuration pliée H intra}$$

$$q_{\text{N}} = 0,046 \text{ pour la configuration pliée H extra}$$

Ce résultat confirme donc les conclusions des calculs relatifs à la phénothiazine.

D. Potentiels d'oxydation polarographique et configuration géométrique des dérivés N-substitués de la phénothiazine

L'étude de l'oxydation polarographique de différents dérivés de la phénothiazine par KABASAKALIAN et McGLOTTEN [16], peut être rattachée d'une façon intéressante à nos hypothèses et résultats. Ces auteurs rapportent les potentiels de demi-vague de l'oxydation polarographique pour des composés 2-substitués de la phénothiazine, et pour les composés qui portent le même groupement que les précédents en position 2 et un groupement aliphatique de un ou plusieurs carbones en position 10. Ils montrent que l'introduction d'un tel groupement attaché à l'atome d'azote élève le potentiel de demi-vague d'une quantité très appréciable, qui varie de 0,24 à 0,34 eV : le potentiel des dérivés 2-substitués de la phénothiazine est de l'ordre de 0,35 eV, celui des dérivés 2-10-disubstitués vaut

en moyenne 0.64 eV. On sait (Cf. par exemple ref. [34] p.130), qu'il est possible de relier de façon directe le potentiel de demie-vague de l'oxydation polarographique à l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée, donc à son coefficient k_i dans la relation

$$E_i = \alpha_C + k_i \beta_{CC} .$$

Or la prise en considération dans les calculs théoriques de l'hyperconjugaison d'un groupement éthyl ou méthyl, n'amène pas en général de grands changements dans le niveau énergétique de la p. h. o. o. De plus, les substituants aliphatiques de ce type augmentent en général les qualités de donneurs d'électrons des molécules conjuguées. Le phénomène est illustré dans le Tab. 5 qui compare les coefficients théoriques de la plus haute orbitale moléculaire occupée dans la phénothiazine et la 9-méthylphénothiazine dans les différentes configurations.

Or, on peut rendre compte facilement de cette apparente contradiction entre la théorie et l'expérience en faisant appel aux configurations pliées. Il est en effet vraisemblable que l'encombrement stérique dû à la présence d'un substituant volumineux sur l'azote, fait obstacle à une configuration géométrique où le groupement aliphatique serait en position «intra», et que dans ce cas la molécule adopte la configuration «extra». Or, dans cette dernière configuration, la plus haute orbitale moléculaire occupée est nettement plus basse que dans la molécule non substituée en position 10 (qui se trouve elle en position «H intra», ainsi qu'il est démontré plus haut à l'aide de résultats concernant le radical libre).

Cette interprétation structurelle rencontre même un accord quantitatif avec l'expérience. Dans la relation :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = \beta \Delta k_i$$

les données de H. LUND [23] et G. HOLJTINK [15] conduisent à une valeur de β de l'ordre de 2,32 eV.

La différence Δk entre les coefficients k_i de la p. h. o. o. de la phénothiazine en position «H intra» et la 9-méthylphénothiazine dans la configuration «CH₃ extra», est de 0,131. La valeur précédente de β donne alors :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} \text{ (theor)} = 0,303 \text{ eV} ,$$

en excellent accord avec la valeur expérimentale suggérée par KASABAKALIAN et McGLOTTEN [16] :

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} \text{ (exp)} = 0.295 \text{ eV} .$$

Tableau 5. Coefficient énergétique de la p. h. o. o. de la phénothiazine et de la 9-méthyl-phénothiazine

	Plane	Pliée «H intra»	Pliée «H extra»
Phénothiazine	0,237	0,490	0,646
9-méthyl-phénothiazine	0,163	0,446	0,621

Bibliographie

- [1] ATHERTON, N. M., F. GERSON et J. N. MURRELL: *Mol. Physics* **5**, 509 (1962).
 [2] AYSCOUGH, P. B., et C. THOMSON: *J. chem. Soc.* **1962**, 2855.
 [3] BERTHIER, G.: *Tetrahedron* **19**, 1 (1963).

- [4] BILLON, J.-P.: Thèse, Ann. Chimie **7**, 183 (1962).
- [5] —, G. CAUQUIS, J. COMBRISSEON et A. M. LI: Bull. Soc. chim. France, **1960**, 2062.
- [6] — — —: J. Chim. physique **61**, 374 (1964).
- [7] BOLTON, J. R., A. CARRINGTON et J. DOS SANTOS-VEIGA: Mol. Physics **5**, 465 (1962).
- [8] BORG, D. C.: Federation Proc. **20**, 104 (1961).
- [9] —, et G. C. COTZIAS: Proc. natl. Acad. Sci. USA **48**, 617, 623, 643 (1962).
- [10] CROSIGNANI, E., P. FRANZOZINI, G. SIRAGUSA et L. ZANOTTI: 10è Colloque Ampère, Leipzig, (1961), p.153.
- [11] FORREST, I. F., F. M. FORREST et M. BERGER: Biochim. biophysica Acta **29**, 441 (1958).
- [12] GAGNAIRE, D., H. LEMAIRE, H. RASSAT et P. SERVOZ-GAVIN: C. R. Acad. Sci. **255**, 1441 (1962).
- [13] GUTMANN, F., et A. NETSCHEY: J. chem. Physics **36**, 2355 (1962).
- [14] HINZE, J.: Thèse, Université de Cincinnati (1962).
- [15] HOLJTINK, G. J.: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **77**, 535 (1958).
- [16] KABASAKALIAN, P., et J. MCGLOTTEN: Analytical Chem. **31**, 431 (1959).
- [17] KEARNS, D. A., et M. CALVIN: J. chem. Physics **34**, 2026 (1961).
- [18] KISTNER, S.: Acta. chem. scand. **14**, 1389 (1960).
- [19] LAGERCRANTZ, G.: Acta. chem. scand. **15**, 1545 (1961).
- [20] —, et M. YHLAND: Acta. chem. scand. **15**, 1204 (1961).
- [21] LONGUET-HIGGINS, C.: Trans. Faraday Soc. **45**, 173 (1949).
- [22] LUCKEN, E. A. C.: Theoret. chim. Acta **1**, 397 (1963).
- [23] LUND, H.: Acta. chem. scand. **11**, 1323 (1957).
- [24] LYONS, L. E., et J. C. MACKIE: Nature **197**, 589 (1963).
- [25] MALRIEU, J. P.: J. Chim. physique, sous presse.
- [26] —, et B. PULLMAN: Theoret. chim. Acta, **2**, 302 (1964).
- [27] MICHAELIS, L. S. GRANICK et M. P. SCHUBERT: J. Amer. chem. Soc. **63**, 351 (1941).
- [28] ODIOT, S., et F. TONNARD: J. Chim. physique **61**, 382 (1964).
- [29] ORLOFF, M. K., et D. D. FITTS: Biochim. biophysica Acta **47**, 596 (1961).
- [30] PIETTE, L. H., et I. S. FORREST: Biochim. biophysica Acta **57**, 419 (1962).
- [31] PIETTE, C. M. G. BULOW et I. FORREST: Intern. Conf. on Metabolism and Action Mechanism of Psychoactive Drugs derived from Phenothiazine or Structurally Related Compounds, Paris, France, Sept. 1962.
- [32] Voir par exemple, PULLMAN, B. et A. PULLMAN: Les Théories Electroniques de la Chimie Organique, Masson, Paris (1952) p.448.
- [33] PULLMAN, B., et A. PULLMAN: Biochim. biophysica Acta **35**, 535 (1959).
- [34] — — Quantum Biochemistry, Interscience Publishers New York (1963) p.549.
- [35] STONE, E. W., et A. H. MAKI: J. chem. Physics **39**, 1635 (1963).
- [36] TUCK, L. D., et D. W. SCHIESER: J. physical Chem. **66**, 937 (1962).
- [37] WARD, R. L.: J. Amer. chem. Soc. **84**, 332 (1962).
- [38] YAGI, K., T. OZAWA et T. NAGATSU: Biochim. biophysica Acta **43**, 310 (1960).

(Manuscrit reçu le 8 juin, 1964)