

5-烷基-5-对氟苯甲酰丙基巴比吐酸及 硫巴比吐酸的晶体结构、构象分析 及其立体选择性

徐筱杰 关 玥 谷 燕 唐有祺

北京大学物理化学研究所)

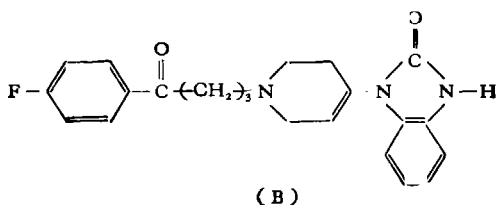
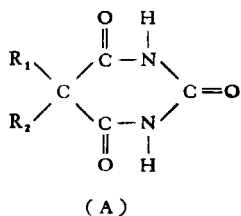
金 声

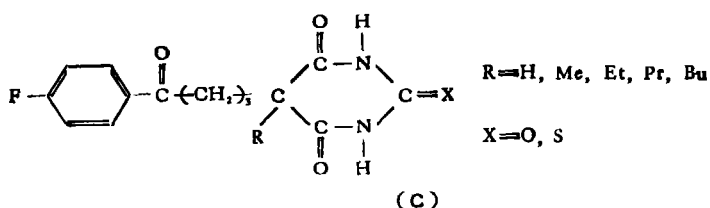
(北京大学化学系)

摘 要

5-烷基-5-对氟苯甲酰丙基巴比吐酸及硫巴比吐酸是一种强效镇静剂。药理实验发现这类化合物各种衍生物的生物活性有较大的差别。本文分析了其中三种化合物5-甲基-5-对氟苯甲酰丙基巴比吐酸、5-乙基-5-对氟苯甲酰丙基巴比吐酸^[1]和测定的5-甲基-5-对氟苯甲酰丙基硫巴比吐酸的晶体结构,运用量子化学 DPCILO 程序、分子力学 OPEC 程序及 CNDO/2 结合静电势计算程序对三种化合物进行了构象分析、分子堆积和分子静电势的计算,对这类药物与受体作用的机理作了初步探讨。

从 1903 年 Fischer 发现了二乙基巴比吐酸的催眠作用以来已合成了大量各种取代的巴比吐酸衍生物 (A)。这类药物的主要作用是安眠,称安眠性镇静药,它对肝、肾有不良影响。60 年代初对丁酰对氟苯类衍生物进行了研究,得到了一系列重要化合物。其中以氟哌啶 (B) 为代表,较符合临床镇静的要求,是一种强效安定剂,称为精神性镇静剂。经过几十年临床应用发现了一些不良影响。为了寻求较好的符合外科手术镇静要求的化合物以改善氟哌啶的不足之处,金声等合成了 5-烷基-5-对氟苯甲酰丙基巴比吐酸及硫巴比吐酸类药物 (C)^[2]。





在这类新化合物中同时含有巴比吐酸环结构及对氟苯甲酰基,这是已有的巴比吐酸类药物所不具备的。它有明显的镇静作用,动物实验效果与氟哌啶近似, ED_{50} 为 231.5 mg/kg, LD_{50} 为 1539mg/kg (小白鼠),治疗指数小于氟哌啶大于鲁米那。经药理检验,这类化合物中的各种衍生物活性有明显差别^[2],表现出一定的受体选择性。为了从分子-亚分子水平上对这类药物的作用机理获得较深入的了解,我们采用量子化学 DPCILO 程序及分子力学 OPEC 程序对其中 $R=Me, Et; X=O$ 及 $R=Me; X=S$ 三种化合物(分别称为化合物 I, II, III)晶态及孤立态构象进行了研究,并用 CNDO/2 结合静电势计算程序初步探讨了药物与受体的作用机理。

一、晶体结构测定及结构描述

在 Nicolet R₃ 四圆衍射仪上, $CuK\alpha$ 射线,经石墨单色器单色化后的波长为 1.54178 Å,以 $2\theta/\theta$ 扫描方式及 $4^\circ-29.3^\circ/\text{min}$ 可变的扫描速度收集三个化合物的三维强度数据。对三个化合物收集到的独立可观察衍射点分别为 1680, 2840, 1720 个。强度数据经 PL 校正及吸收校正,解得它们的晶体学参数列于表 1。

表 1 三种化合物的晶体学参数

化 合 物	I	II	III
晶系	单斜	三斜	单斜
空间群	$P2_1/N$	$P\bar{1}$	$P2_1/C$
$a(\text{SD})\text{\AA}$	11.464(4)	8.129(3)	11.3509(21)
$b(\text{SD})\text{\AA}$	6.285(2)	10.37(2)	6.3501(19)
$c(\text{SD})\text{\AA}$	21.175(8)	10.762(3)	21.5501(58)
$\alpha(\text{SD})^\circ$	90	64.86(2)	90
$\beta(\text{SD})^\circ$	111.06(5)	83.97(2)	101.784(20)
$\gamma(\text{SD})^\circ$	90	80.43(2)	90
$V\text{\AA}^3$	1423.6	809.4	1520.6
$d_{\text{cal}}\text{ g/cm}^3$	1.33	1.31	1.41
$\mu\text{cm}^{-1}(CuK\alpha)$	9.21	8.8	20.8
Z	4	2	4

用直接法解出三个化合物的结构。用块矩阵最小二乘程序修正诸原子的坐标及热参数。最后的 $R(\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|)$ 值分别为 0.039(I), 0.052(II) 及 0.056(III)。它们的坐标参数及热参数分别列于表 2, 表 3, 表 4。

三种化合物的原子编号及分子构型分别示于图 1(a)–(c)。三种化合物的部分键长、键角及扭角数据列于表 5。

表 2 化合物 I 非氢原子坐标($\times 10^4$)及热参数 ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$)

原 子	X(SD)	Y(SD)	Z(SD)	$u_{eq}^*(SD)$
F1	-2128(2)	183(2)	5355(1)	85(1)*
C2	-1851(2)	92(4)	4785(1)	56(1)*
C3	-2059(2)	1860(4)	4384(1)	59(1)*
C4	-1758(2)	1767(3)	3807(1)	51(1)*
C5	-1274(2)	-93(3)	3639(1)	40(1)*
C6	-1088(2)	-1847(3)	4066(1)	46(1)*
C7	-1382(2)	-1755(4)	4645(1)	54(1)*
C8	-929(2)	-260(3)	3028(1)	39(1)*
O9	-695(1)	-1994(2)	2845(1)	50(1)*
C10	-861(2)	1733(3)	2650(1)	49(1)*
C11	-216(2)	1428(3)	2144(1)	47(1)*
C12	-148(2)	3487(3)	1788(1)	39(1)*
C13	785(2)	3494(3)	1421(1)	35(1)*
C14	748(2)	5698(3)	1084(1)	47(1)*
C15	441(2)	1872(3)	854(1)	39(1)*
O16	-643(1)	1525(2)	500(1)	56(1)*
N17	1394(1)	890(2)	726(1)	41(1)*
C18	2651(2)	1039(3)	1103(1)	40(1)*
O19	3425(1)	104(2)	944(1)	60(1)*
N20	2951(1)	2307(2)	1666(1)	37(1)*
C21	2116(2)	3215(3)	1915(1)	35(1)*
O22	2460(1)	3872(2)	2491(1)	46(1)*

表 3 化合物 II 非氢原子坐标($\times 10^4$)及热参数 ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$)

原 子	X(SD)	Y(SD)	Z(SD)	$u_{eq}^*(SD)$
F1	4231(2)	3576(2)	-1863(1)	44(1)*
C2	5493(3)	3476(2)	-1076(2)	29(1)*
C3	5171(3)	3232(2)	275(2)	28(1)*
C4	6416(2)	3155(2)	1059(2)	23(1)*
C5	8035(2)	3307(2)	492(2)	20(1)*
C6	8340(3)	3545(2)	-879(2)	25(1)*
C7	7064(3)	3629(2)	-1678(2)	30(1)*
C8	9467(2)	3203(2)	1316(2)	21(1)*
O9	10887(2)	3219(2)	816(2)	34(1)*
C10	9097(2)	3053(2)	2766(2)	21(1)*
C11	10619(2)	2733(2)	3615(2)	20(1)*
C12	10107(2)	2087(2)	5136(2)	19(1)*
C13	11484(2)	1840(2)	6134(2)	17(1)*
C14	10922(2)	908(2)	7614(2)	21(1)*
C15	12149(3)	638(2)	8702(2)	31(1)*
C16	11734(2)	3305(2)	6048(2)	16(1)*
O17	10654(2)	4030(1)	6416(1)	22(1)*
N18	13244(2)	3791(2)	5514(2)	18(1)*
C19	14603(2)	3046(2)	5159(2)	19(1)*
O20	15928(2)	3518(2)	4753(2)	29(1)*
N21	14421(2)	1702(2)	5262(2)	21(1)*
C22	13020(2)	1046(2)	5723(2)	17(1)*
O23	13015(2)	-155(1)	5769(2)	23(1)*

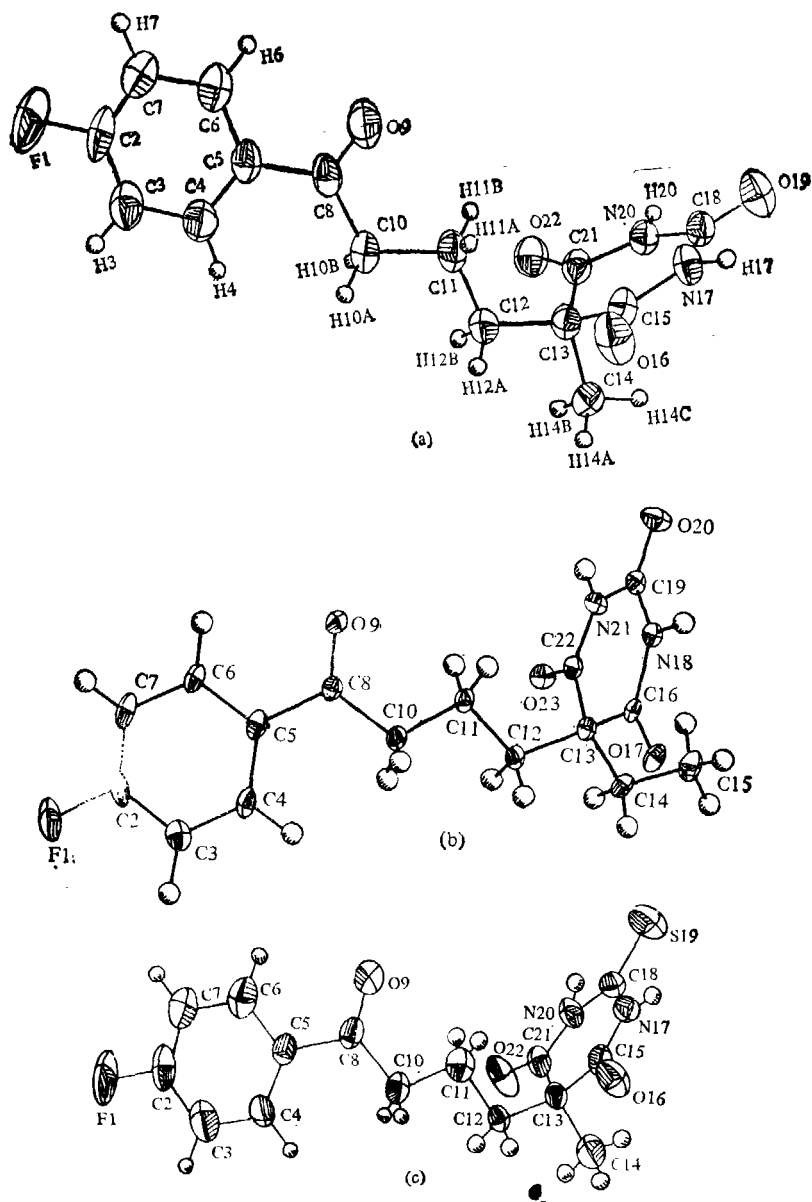


图 1 三种化合物的原子编号及分子构型

从表 5 可以看出三种化合物相应键长基本相同. 苯环键长属苯环正常键长范围. $C5-C8$, $C8-C10$ 比正常单键键长 ($1.54 \text{ \AA}$) 短, $C8-O9$ 比正常双键长, 且化合物 I, II, III 苯环平面与 $C8, O9, C10$ 组成的平面间二面角分别为 $12^\circ, 5^\circ, 8^\circ$. 苯环上原子与 $C8, O9, C10$ 基本共面, 证明它们构成一个大共轭体系. 三种化合物中氮杂环中 $C-C$ 键长比正常单键短, $C-O$ 双键比正常双键长, $C-N$ 键也比正常单键短, 它们形成分子中第二个共轭体系. 表 6 列出的平(均)面方程数据也支持了化合物中有两个共轭体系的结论.

从表 6 数据可以看出化合物 I, III 的氮杂环平面比化合物 II 的共面性差.

表 4 化合物 III 非氢原子的坐标($\times 10^4$)及热参数($\times 10^3 \text{ \AA}^2$)

原 子	X(SD)	Y(SD)	Z(SD)	$u_{eq}^*(SD)$
F1	17435(3)	10867(5)	5182(1)	84(1)*
C2	16569(4)	10720(9)	4638(2)	53(2)*
C3	15952(4)	8848(8)	4528(2)	56(2)*
C4	15077(4)	8676(8)	3968(2)	48(2)*
C5	14843(3)	10332(7)	3542(2)	38(2)*
C6	15491(4)	12205(8)	3679(2)	49(2)*
C7	16364(4)	12368(9)	4234(2)	57(2)*
C8	13876(4)	10055(7)	2952(2)	40(1)*
O9	13412(3)	8344(5)	2828(1)	54(1)*
C10	13526(4)	11911(7)	2515(2)	44(2)*
C11	12311(4)	11625(7)	2064(2)	45(2)*
C12	11916(4)	13634(7)	1693(2)	39(2)*
C13	10595(4)	13621(6)	1339(2)	36(1)*
C14	10297(4)	15749(7)	983(2)	58(2)*
C15	10390(4)	11938(7)	813(2)	40(2)*
O16	11076(3)	11668(5)	453(1)	51(1)*
N17	9341(3)	10754(5)	737(2)	35(1)*
C18	8518(4)	10809(7)	1130(2)	37(2)*
S19	7345(1)	9254(2)	1005(1)	63(1)*
N20	8732(3)	12186(6)	1634(2)	38(1)*
C21	9760(4)	13428(7)	1807(2)	43(2)*
O22	9931(3)	14360(6)	2308(2)	68(1)*

* u_{eq} 为各向同性等效温度因子。

表 5 中列出的键角及扭角数据表明三种化合物的某些键角特别是扭角数据有较明显的差别。化合物 II 中 $\angle C12C13C16$, $\angle C13C14C15$, $\angle C12C13C22$ 偏离 sp^3 杂化 109.5° 较大, 氮杂环平面向上翘起, 将乙基中 C15 向下压迫。同时, 三种化合物晶体中都没有氢键形成。

二、晶态及孤立态构象的研究

在生物体中药物发生作用时分子的构象介于孤立态(即气态)及晶态构象之间。在晶态时由于分子间作用力的影响一些二面角会发生扭曲, 所以晶态构象与孤立态构象有差别。为确定化合物孤立分子构象以及探讨产生差别的原因, 我们采用 DPCILO 程序^[3-6]及 OPEC 程序对三种化合物晶态及孤立态构象和能量进行了研究, 其结果如下:

为了便于说明我们首先以化合物 I 为例定义了旋转轴及扭角如图 2 所示:

同时旋转 τ_1 , τ_2 得到势能面图 3-IA, IIA, IIIA。

同时旋转 τ_3 , τ_4 得到势能面图 3-IB, IIB, IIIB。

由图 3-IA, IIA, IIIA 中可以看出三种化合物的构象势能面图形状基本相似。 $\tau_1 = 180^\circ$ (0° , 对化合物 II), $\tau_2 = 180^\circ$ 为一相对能量接近于零的深势阱(图 4 构象 (a)), 而 $\tau_1 = 180^\circ$, $\tau_2 = 0^\circ$ 及 $\tau_1 = 0^\circ$, $\tau_2 = 0^\circ$ 相应的构象能较高, 其中 C11 与苯环上氢原子处于六原子重叠构象, 非键作用能很大, 所以构象能很高(图 4 构象 (b))。三种化合物的晶态构象

表 5 三种化合物部分键长、键角及扭角数据

		化合物 I	化合物 II	化合物 III
键长(Å)	C2—C3	1.37(1)	1.38(1)	1.38(1)
	C2—C7	1.36(1)	1.37(1)	1.34(1)
	C3—C4	1.38(1)	1.39(1)	1.39(1)
	C4—C5	1.39(1)	1.40(1)	1.38(1)
	C5—C6	1.39(1)	1.39(1)	1.40(1)
	C5—C8	1.49(1)	1.50(1)	1.50(1)
	C6—C7	1.38(1)	1.39(1)	1.38(1)
	C8—O9	1.22(1)	1.22(1)	1.21(1)
	C8—C10	1.50(1)	1.50(1)	1.50(1)
	C13—C15	1.51(1)	1.53(C13—C16)(1)	1.52(1)
	C13—C21	1.52(1)	1.51(C13—C22)(1)	1.53(1)
	C15—O16	1.22(1)	1.20(C16—O17)(1)	1.21(1)
	C15—N17	1.36(1)	1.38(C16—N18)(1)	1.40(1)
	N17—C18	1.38(1)	1.36(N18—C19)(1)	1.38(1)
	C18—O19	1.21(1)	1.22(C19—O20)(1)	1.64(C18—S19)(1)
	C18—N20	1.37(1)	1.38(C19—N21)(1)	1.37(1)
	N20—C21	1.37(1)	1.36(N21—C22)(1)	1.39(1)
	C21—O22	1.21(1)	1.23(C22—O23)(1)	1.20(1)
键 角	F1—C2—C3	118.4(2)	118.1(2)	117.3(4)
	C2—C3—C4	118.1(2)	117.5(2)	117.6(4)
	C4—C5—C8	122.4(2)	122.2(2)	118.0(4)
	C5—C8—O9	119.8(2)	120.2(2)	120.0(4)
	C5—C8—C10	119.0(2)	118.0(2)	118.7(4)
	C8—C10—C11	113.7(2)	115.4(2)	112.8(4)
	C10—C11—C12	111.7(2)	109.4(1)	111.2(4)
	C11—C12—C13	115.2(2)	115.6(1)	114.2(3)
	C12—C13—C14	109.1(1)	109.8(1)	109.3(3)
	C12—C13—C15	111.7(1)	107.9(C12—C13—C16)(1)	110.9(3)
	C12—C13—C21	111.2(1)	107.1(C12—C13—C22)(2)	110.0(3)
	C13—C15—O16	121.7(2)	121.9(C13—C16—O17)(2)	122.3(4)
	C13—C15—N17	117.5(1)	117.7(C13—C16—N18)(2)	117.8(4)
	C15—N17—C18	126.9(2)	126.5(C16—N18—C19)(2)	126.0(3)
扭 角	F1—C2—C3—C4	179.1	-179.1	-179.1
	C2—C3—C4—C5	0.9	-0.6	-0.2
	C3—C4—C5—C6	-0.6	0.3	-0.3
	C3—C4—C5—C8	-179.5	-178.9	-179.0
	C4—C5—C8—O9	-168.5	173.7	-7.6
	C4—C5—C8—C10	12.1	-5.2	174.1
	C5—C8—C10—C11	166.5	171.4	-162.4
	C8—C10—C11—C12	-178.8	-159.7	172.6
	C10—C11—C12—C13	163.8	-174.2	-168.2
	C11—C12—C13—C14	-179.9	-168.3	179.1
	C11—C12—C13—C15	62.9	73.4(C11—C12—C13—C16)	-63.8
	C13—C15—N17—C18	7.5	-6.1(C13—C16—N18—C19)	-7.1

表 6 三种化合物中两共轭体系平面方程

体 系	组成平面原子	距平面垂直距离 $\text{\AA}$			平 面 方 程		
		I	II	III	I	II	III
A	C2	0.0184	-0.0167	-0.0052	$0.9423x_0$	$-0.1731x_0$	$0.6893x_0$
	C3	-0.0815	-0.0255	-0.0475	$+0.2510y_0$	$+0.9728y_0$	$-0.3127y_0$
	C4	-0.0908	0.0047	-0.0370	$+0.2215z_0$	$+0.1540z_0$	$-0.6535z_0$
	C5	-0.0193	0.0284	0.0109	$=0.5423$	$=3.1426$	$=6.6350$
	C6	0.0748	0.0290	0.0427			
	C7	0.0913	0.0032	0.0403			
	C8	-0.0159	0.0357	-0.0028			
	O9	-0.1607	-0.0588	0.0844			
	C10	0.1836		-0.0857			
B	(II)						
	C15 C16	-0.0040	-0.0036	0.0065	$0.1002x_0$	$0.3239x_0$	$0.5097x_0$
	O16 O17	-0.1318	0.0450	0.0961	$+0.8253y_0$	$-0.3776y_0$	$-0.7278y_0$
	N17 N18	-0.0423	-0.0470	-0.0029	$-0.5558z_0$	$+0.8675z_0$	$+0.4588z_0$
	C18 C19	0.0139	-0.0017	-0.0237	$=0.1182$	$=9.1707$	$=0.0477$
	O19 O20	-0.0238	0.0194	0.0340			
	N20 N21	0.1098	0.0035	-0.0690			
	C21 C22	0.0070	0.0067	-0.0031			
	O22 O23	-0.2144	0.0145	0.1345			
		体系 B 距平面最大偏差 $\text{\AA}$			两共轭体系夹角		
		0.2144	0.0470	0.1345	79.3	106.8	73.8

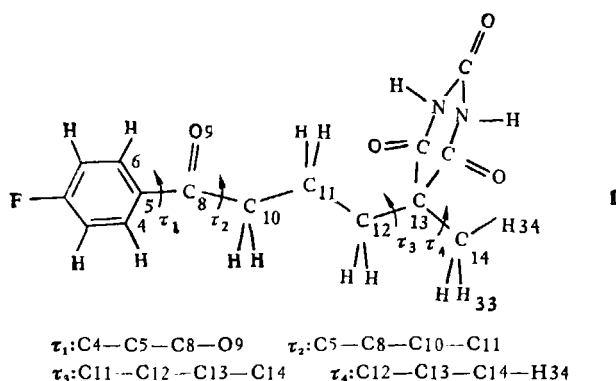


图 2 旋转轴及扭角定义

均落在深势阱范围内(相应于图 3 中* 位置),说明晶态构象也是构象能较低的状态。图 3-IB, IIB, IIIB 中 $\tau_3 = \tau_4 = 180^\circ$; $\tau_3 = 180^\circ$, $\tau_4 = \pm 60^\circ$ 及 $\tau_3 = \pm 60^\circ$, $\tau_4 = 180^\circ$ 为相对能深势阱.而 $\tau_3 = 0^\circ$, $\tau_4 = 0^\circ$ 及 $\tau_3 = 180 \pm 60^\circ$, $\tau_4 = 0^\circ$ 为构象能最高区域,分别相应于 C11 与 C15 (化合物 II) 或 H34 呈五原子重叠(图 4 构象 (c))和 C11 与 C15 或 C16 (化合物 II) 呈重叠式构象(图 4 构象 (d))。

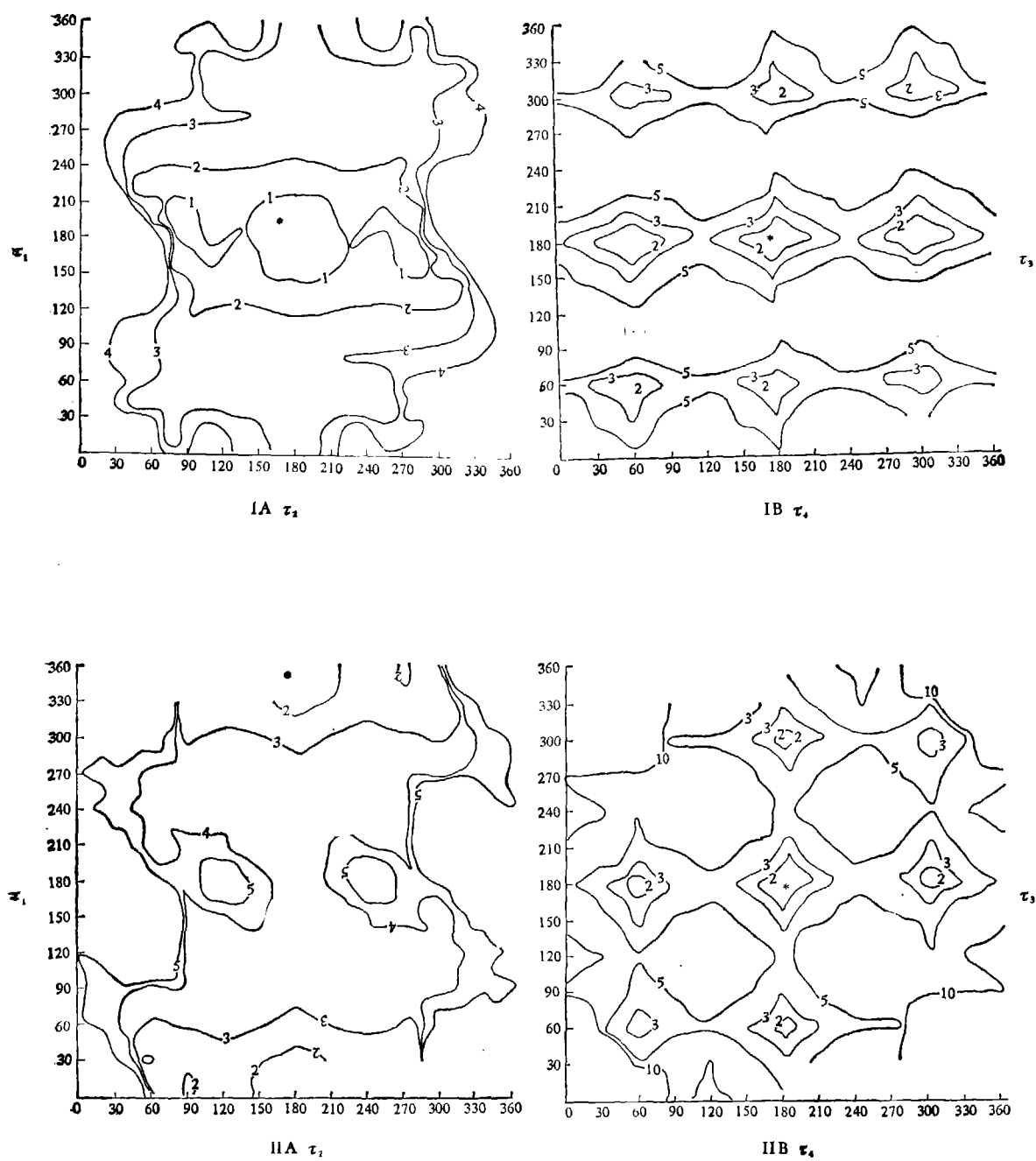


图3 化合物 I, II, III 构象势能面图

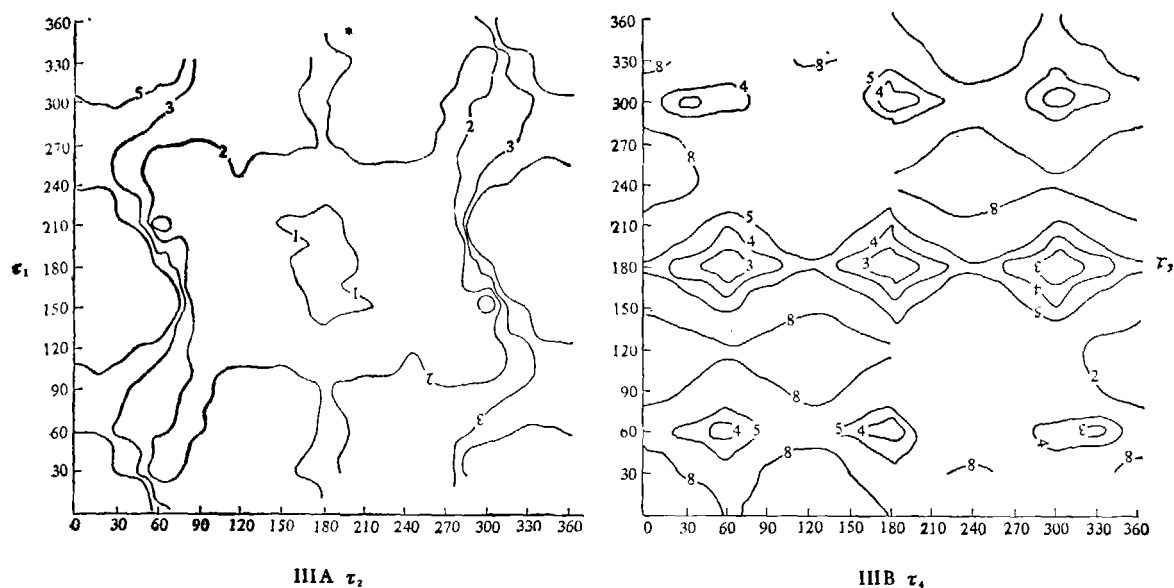


图 3 (续)

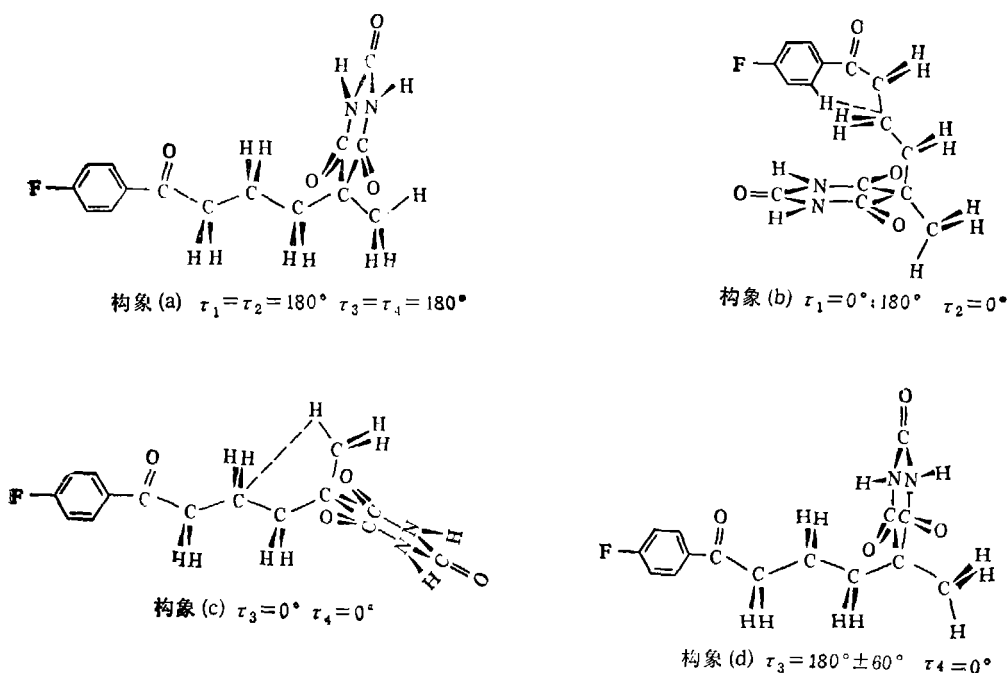


图 4 化合物 1 分子构象图

相应于构象能最低的优势构象的扭角值与晶态构象的扭角值列于表 7 中。

从表 7 中看出三种化合物孤立态优势构象为苯甲酰基中苯环与羰基共平面, 巴比吐酸杂环平面与苯环平面垂直, 其它原子采取全交叉构象(图 4 构象 (a))。对于化合物 1, 孤立分子最优构象的总构象能比晶态构象低 2721.4J。我们用 OPEC 程序对处于孤立态优势构象和晶态构象形成晶体时的堆积能分别进行了计算。OPEC 程序是采用分子力学方法计算有机

表 7 三种化合物晶态与孤立态部分扭角比较

	扭角定义	晶态数据	孤立分子	差值(晶-孤)
化合物 I	C4—C5—C8—O9	191.4	180.0	11.4
	C5—C8—C10—C11	166.5	180.0	-13.5
	C11—C12—C13—C14	180.1	180.0	0.1
	C12—C13—C14—H33	60.0	60.0	0.0
化合物 II	C6—C5—C8—O9	354.5	0.0	-5.5
	C5—C8—C10—C11	171.4	180.0	-8.6
	C11—C12—C13—C14	191.7	180.0	11.7
	C12—C13—C14—C15	182.3	180.0	2.3
化合物 III	C4—C5—C8—O9	352.4	180.0	172.4
	C5—C8—C10—C11	197.6	180.0	17.6
	C11—C12—C13—C14	179.1	180.0	-0.9
	C12—C13—C14—H33	298.8	300.0	-1.2

分子晶体堆积性质的程序,在堆积能的计算方面该程序主要考虑分子间非键相互作用能,依据的公式如下:

$$E_p = \sum_{i,FM} \sum_{j,SM} E(R_{ij}), \quad (1)$$

$$E(R_{ij}) = A \exp(-BR_{ij}) - CR_{ij}^{-6}. \quad (2)$$

在某些特殊场合还需考虑分子间静电相互作用能^[7-10]。计算结果表明化合物 I 采用孤立态优势构象堆积能比晶态构象高 749437.2 J/mol,如果只考虑苯甲酰基中苯环与羰基共平面,其它二面角均采取晶态构象角度值,则堆积能高于晶态构象 4605.48 J/mol。由此可见综合构象能和堆积能,在晶体中晶态构象总能量最低。在化合物 II 中由于乙基的空间阻碍作用使杂环向上翘起,键角 $\angle C13-C14-C15$ 和 $\angle C12-C13-C16$ 偏离正常 sp^3 杂化 2° 左右,但如果使 $\tau_4 = 0^\circ$,即 C12 与 C15 采取重叠构象虽然避开了含 N 杂环,但构象能更高了,此时 C12—C15 非键距离 2.57 Å,远小于碳原子范氏半径之和 (3.5 Å),非键作用力很大,故乙基采取了向上翘起的构象。

三、静电势计算

在药物与受体相互作用的许多场合静电力是一种重要因素。分子静电势计算将原子核外电子及核整体看做一个静电势场,依据公式

$$V(P) = \sum_a \frac{Z_a}{r_{ap}} - \left\langle \psi \left| \sum_i V(i) \right| \psi \right\rangle$$

计算空间 P 点的静电势^[11]。据此绘制的静电势图可提供在 Hartree-Fock 近似下分子静电势性质的准确、直观图象。我们用 CNDO/2 程序计算了三种化合物的电荷分布和波函数,并以此为基础计算了分子静电势。图 5(a), (b) 示出了化合物 I, II 分子处于孤立态优势构象时在 $X-Y$ 平面 ($Z = 0.0 \text{ Å}$) 的分子静电势。

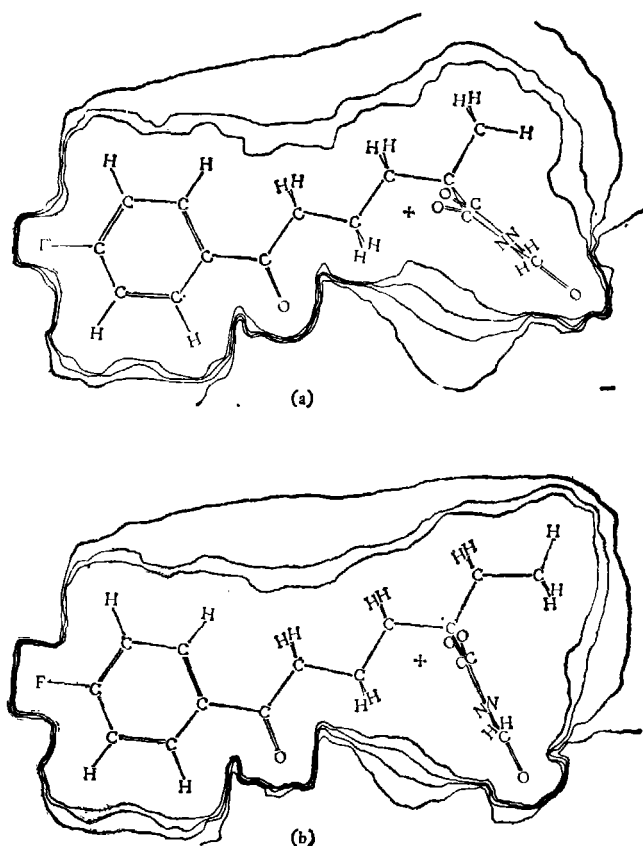


图 5 化合物 I、II 孤立态优势构象静电势图

四、讨 论

从图 5 中可以看出: 化合物 I 中甲基异侧杂环平面附近被负电势区包围并且该负区一直延伸到甲基同侧杂环平面 C18 原子附近, 而化合物 II 与化合物 I 不同点在于由于乙基正电屏蔽作用较强, 乙基上 C15 附近的正电势场压迫负电势场, 使得负电势区只能延伸到 O20 附近, 因为药物与受体作用时周围环境的微小差别会导致药物作用效果的很大不同. 从静电势图的差别我们可以推测这类药物是以含氮杂环部分与受体接近. 药物分子中氮杂环与取代基同侧的环面附近正电势区与受体负电势区接近, 激活受体并起药效. 按这一推想, 由于化合物 II 中乙基正电屏蔽作用较强, 与取代基同侧环面附近正电势区伸展范围大于化合物 I, 有利于与受体负电势区接近, 故药效强于化合物 I. 即 N 原子附近正电势区越大越有利于同受体接近, 药效越强.

含硫化合物 III 晶态静电势图正、负电势区分布形状与化合物 II 相似, 孤立态静电势图中与甲基同侧环面附近负电势区延伸范围比化合物 II 大, 按以上模型其与受体作用能力应弱于化合物 II, 这与药理实验结果是一致的.

本工作中所用的 OPEC 程序是意大利米兰大学 A. Gavezzotti 教授提供的, 中国科学院

上海药物研究所吴吉安同志提供了 CNDO/2 + EP 程序,工作中得到中国科学院化学研究所傅亨研究员、白春礼博士、北京医科大学谢荣教授及中国医学科学院金荫昌教授的热情帮助,在此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] 徐筱杰、金声、韩玉真、唐有祺,物理化学学报,1(1985),3: 207.
- [2] 方一梅、杨增家、宋艳玲、王植源、金声、谢荣、杜逸敏,北京大学学报(自然科学版),1983,3: 65.
- [3] Masson, A. Lévy B. et Malrieu, J. P., *Theoret. Chim. Acta*, 18(1970), 197.
- [4] Le programme correspondant à la méthode PCIO-CNDO est disponible par L'intermédiaire du QCPE (programmes n° 220 et n° 221).
- [5] a) Langlet, J., Gilbert, M. et Malrieu, J. P., *Theoret. Chim. Acta*, 22(1971), 80; b) Langlet, J., *These de doctorat d'état*, Paris 1975 et les références citées.
- [6] Langlet, J., *Theoret. Chim. Acta*, 27(1973), 233.
- [7] Gavezzotti, A. and Simonetta, M., *Chemical Reviews*, 82(1982), 1.
- [8] Gavezzotti, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 105(1983), 5220.
- [9] Gavezzotti, A. and Simonetta, M., *Acta Cryst.*, A31 (1975), 645.
- [10] Gavezzotti A. and Simonetta, M., *ibid.*, A32 (1976), 997.
- [11] Politzer, P. and Truhlar, D. G., *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials: Reactivity, Structure, Scattering and Energetics of Organic, Inorganic and Biological Systems*, Plenum Press, New York, 1981.