

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ASSOCIATIONS
AMINOPHENAZONE-UREE
AMINOPHENAZONE-THIOUREE
ET AMINOPHENAZONE-NOXYTHIOLINE**

A. Terol, A. Chauvet, G. De Maury et J. Masse

LABORATOIRE DE CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE, FACULTÉ
DE PHARMACIE, 34060 MONTPELLIER, FRANCE

(Reçu le 24 Janvier, 1986)

The phase diagrams for aminophenazone-urea (a), aminophenazone-thiourea (b) and aminophenazone-noxythioline (c), established by differential scanning calorimetry, transparency method and thermomicroscopy, revealed the presence of definite compounds (1-3). These compounds are formed during eutectic fusion for (a) and (c); the definite compound for (b) displays non-congruent fusion.

Ces travaux entrent dans le cadre de recherche d'associations de substances chimiques à caractère médicamenteux [1-7]. Ils ont trait à l'étude thermoanalytique de mélanges binaires entre l'aminophénazone (Z) et trois composés apparentés tels l'urée (A), la thiourée (B) et la noxythioline (C), dérivé disubstitué de la thiourée (B) qui présente une activité bactéricide importante. [8-9].

Partie expérimentale

1. Appareillage

L'analyse thermique différentielle (ATD) a été réalisée avec l'appareil Mettler comprenant la platine chauffante FP 52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande FP5.

Pour l'analyse calorimétrique différentielle (ACD), nous avons utilisé l'analyseur DuPont de Nemours 990, couplé avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle et thermogravimétrie. Toutes les manipulations ont été effectuées sous courant d'azote.

La modification de la transparence des échantillons, qui résulte de changements de phase lors des phénomènes de fusion ou de recristallisation, a été enregistrée à

l'aide de l'appareil Mettler à détermination automatique de fusion composé du four FP 51 et du programmeur FP 5.

Les diagrammes de diffraction X ont été réalisés sur un goniomètre CGR avec monochromateur et le cuivre comme anticathode ($K_\alpha = 1,5505 \text{ \AA}$).

2. *Reactifs*

— Aminophénazone (Z) [$C_{13}H_{17}ON_3$: diéthylamino-4 diméthyl-2,3 phényl-1-pyrazoline-3 one-5] $PM = 231,3$; $T_f = 107 \pm 0,5^\circ$.

— Urée (A) [CH_4N_2O : carbamide] $PM = 60,06$; $T_f = 134 \pm 0,5^\circ$.

— Thiourée (B) [CH_4N_2S] $PM = 76,12$; $T_f = 177 \pm 0,5^\circ$.

— Noxythioline (C)*, [$C_3H_8N_2OS$: N-hydroxy-méthyl N'-méthyl thiourée] $PM = 120,17$; $T_f = 90 \pm 0,5^\circ$.

3. *Echantillons*

Les échantillons utilisés pour l'établissement des diagrammes de phase aminophénazone (Z)-urée (A) et aminophénazone (Z)-thiourée (B) ont été obtenus par recristallisation dans l'eau.

Dans le cas des solutions aminophénazone (Z)-noxythioline (C) contenant plus de 50% de ce dernier composé, il est très difficile d'obtenir des préparations parfaitement anhydres: les échantillons nécessaires à l'étude du diagramme ont donc été préparés par mélange physique de petites quantités de substances dans un mortier d'agate.

La composition de tous les échantillons est exprimée en pourcentage en aminophénazone (Z). Toutes les analyses thermiques ont été effectuées sur des prises d'essais de 7 à 10 mg en capsules serties.

L'étude de la transparence a été réalisée sur des échantillons de substances placés dans des tubes de verre calibrés, traversés par un faisceau lumineux et soumis à une élévation linéaire de température.

Dans tous les cas, la vitesse de chauffage retenue est de 2° min^{-1} .

Résultats

Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux 1 à 3.

Les méthodes précédemment décrites appliquées aux mélanges binaires aminophénazone (Z)-urée (A) et aminophénazone (Z)-noxythioline (C) font apparaître un palier d'eutexie pour tous les mélanges étudiés (Cf. Fig. 1-3). Dans

* L'échantillon de Noxythioline nous a été aimablement fourni par le laboratoire Innothera.

Tableau 1 Résultats de l'étude du système aminophénazone (Z)-urée (A) par analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence

Urée (P. 100)	Analyse calorimétrique différentielle T_f , °C		Mesure de la transparence T_f , °C		Aminophénazone (P. 100)
100		134			0
94		126	126,5	133	6
86	96	125,5	95,5	126	14
71	97,5	126	98	126	29
60	97,5	125	97,5	127	40
51	97,5	125,5	97	125	49
46	98	125			56
38	98	125,5	97,5	125,5	62
35	97	125,5			65
29	98,5	125,5	97,5	125	71
25	98	124,5			75
18	97	123,5			82
15	97,5	122	97,5	122,5	85
12,5	97	121,5			87,5
10	97,5	117,5			90
8	97,5	97,5			92
6	97,5		97,5		94
3		107,5		102	97
0		107			100

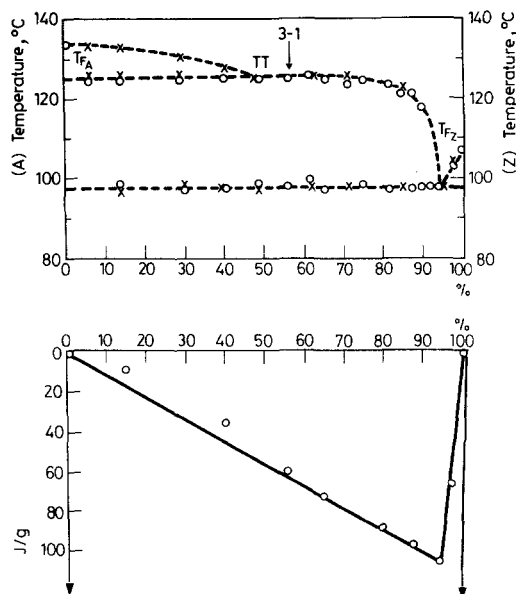
**Fig. 1** Association aminophénazone (Z)-urée (A). Endothermes obtenus par: ○ Analyse calorimétrique différentielle; × Mesure de la transparence

Tableau 2 Résultats de l'étude du système aminophénazone (Z)-thiourée (B) par analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence

Thiourée (P. 100)	Analyse calorimétrique différentielle T_f , °C		Mesure de la transparence T_f , °C		Aminophénazone (P. 100)
100		178			0
92,5		177			7,5
85	138	175			15
75	138	170			25
65	138	165			35
57,5	138	157,5	138	158	42,5
52,3	138	148	139	147,5	47,67
47,50	92	138			52,5
44	92	137			56
40	92	136			60
36	92	134			64
30	92	130			70
25	92	125			75
22	92	121	92	122	78
18	92	113	91,5	114	82
15	92	102	93	103,5	85
12	92	92	92		88
8	92	97	93,5	97	92
3	92	103			97
0	92	107			100

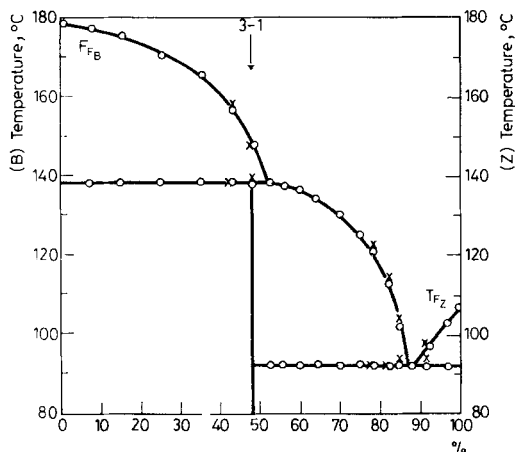
**Fig. 2** Diagramme de phase aminophénazone (Z)-thiourée (B) par : ○ Analyse calorimétrique différentielle : × Mesure de la transparence

Tableau 3 Résultats de l'étude du système aminophénazone (Z)-noxythioline (C) par analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence

Noxythioline (P. 100)	Analyse calorimétrique différentielle T_f , °C		Mesure de la transparence T_f , °C			Aminophénazone (P. 100)
100		89,5				0
93,5		88,5	65,5	82	87	6,5
87,5	65,5	88	65	82	87	12,5
81	65	87	64,5	82	88	19
75	65	87,5	65	83		25
67,5	65	85	65	81,5		32,5
65	66,5	83				35
61	65,5	82	64,5		82	39
55	65	81,5				45
51	67	80,5	65		81	49
47	67	78,5				53
41	65,5	75				59
37,5						62,5
34	66,5					66
30	65,5					70
24			65		74	76
21	65	80				79
15	65,5	89	64,5		89	85
12			65,5		92,5	88
10	65	95	65		95	90
5	65,5	102,5	66		102	95
0		107				100

chacun des cas, la composition de l'eutectique a été confirmée par le triangle de Tammann [10] construit à partir des valeurs expérimentales relatives aux enthalpies de fusion eutectique :

— aminophénazone (Z)-urée (A)

$$X_E = 94\% \text{ en poids d'aminophénazone (Z)}$$

$$T_{fE} = 97,5 \pm 0,5 \text{ °C}$$

— aminophénazone (Z)-noxythioline (C)

$$X_E = 69\% \text{ en poids d'aminophénazone (Z)}$$

$$T_{fE} = 66,0 \pm 0,5 \text{ °C}$$

Pour l'association aminophénazone (Z)-urée (A), outre les fusions partielles à 97,5° et à 120°, la modification de la transparence nous a permis de préciser la

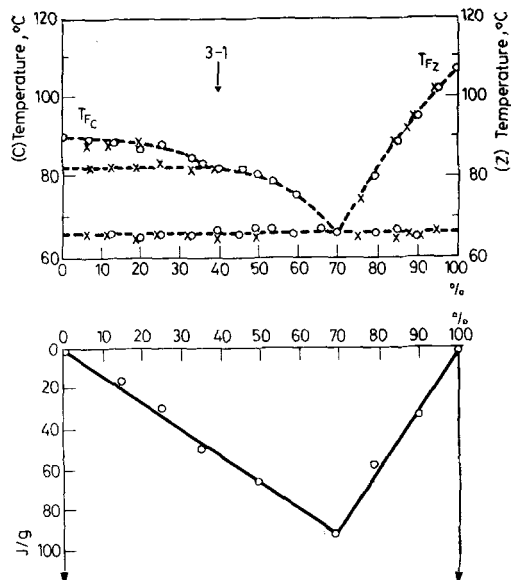


Fig. 3 Association aminophénazone (Z)-noxythioline (C). Endothermes obtenus par : \circ Analyse calorimétrique différentielle ; \times Mesure de la transparence

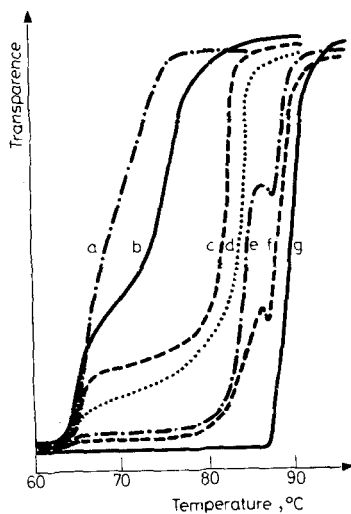


Fig. 4 Evolution de la transparence pour le système aminophénazone (Z)-urée (A) pour des mélanges en poids d'aminophénazone égal à : a: 59,90%; b: 49%; c: 35%; d: 32,5%; e: 12,5%; f: 6,5%; g: 0%

courbe du liquidus $\alpha\pi$, pour les domaines allant de 0 à 40% en aminophénazone (cf. Fig. 4). Par contre avec le mélange aminophénazone (Z)-noxythioline (C) et pour des concentrations inférieures à 35%, la mesure de la transparence fait apparaître une fusion partielle à 83° (Cf. Fig. 5).

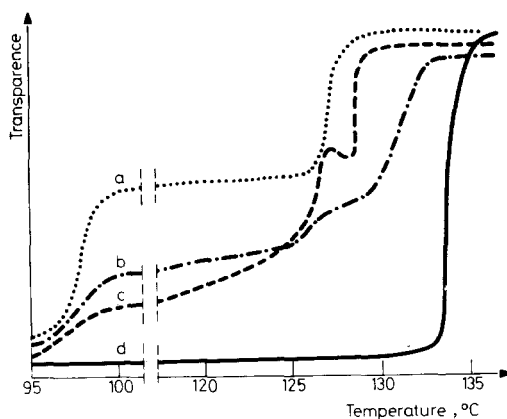


Fig. 5 Evolution de la transparence pour le système aminophénazone (Z)-noxythioline (C) pour des mélanges en poids d'aminophénazone égal à : a : 62% ; b : 29% ; c : 14% ; d : 0%

Enfin, le diagramme de phase du système aminophénazone (Z) thiourée (B) (cf. Fig. 2) indique la formation d'une phase nouvelle correspondant à un composé moléculaire 1-3 comme le montre l'examen des spectres RX des produits initiaux et du mélange à 47,7% en poids d'aminophénazone (cf. Fig. 6).

Les coordonnées remarquables sont les suivantes :

— Eutexie :

Aminophénazone + Composé moléculaire 1-3 \rightleftharpoons liquide eutectique

$$X_E = 89\% \text{ en poids d'aminophénazone}$$

$$T_{fE} = 92,0 \pm 0,5^\circ$$

— Péritectie :

Composé défini \rightleftharpoons liquide péritectique + thiourée

$$T_{fP} = 138,0 \pm 0,5^\circ$$

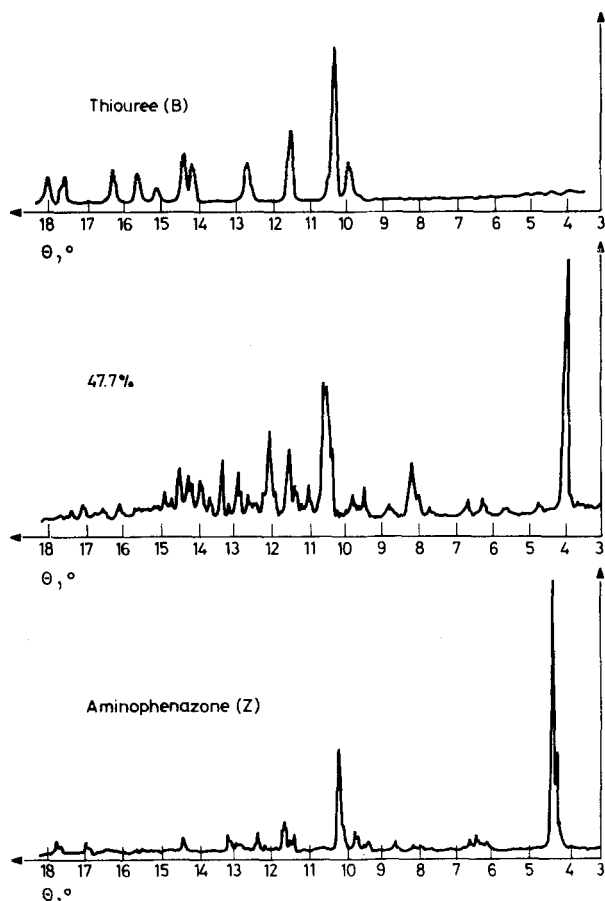


Fig. 6 Spectres RX de la thiourée (B), du composé moléculaire 1-3 et de l'aminophénazone (Z)

Discussion

L'étude par diffraction X des mélanges relatifs aux associations aminophénazone (Z)-urée (A) et aminophénazone (Z)-noxythioline (C) ne font pas apparaître de raies nouvelles.

Par contre, pour le mélange physique aminophénazone (Z)-urée (A) contenant moins de 95% en poids d'aminophénazone, l'étude thermomicroscopique permet de mettre en évidence, lors du refroidissement, une phase nouvelle. Cette phase est d'autant plus importante que la composition du mélange étudié est proche de 56,20% en poids d'aminophénazone.

Pour ce pourcentage, correspondant à celui d'un composé défini amino-

phénazone (Z)-urée (A) du type 1-3, la phase liquide recristallise totalement sous forme de paillettes multicolores qui, par chauffage, ne présentent plus la fusion eutectique, mais fondent toujours à 125°.

Ces résultats ne se retrouvent pas pour la noxythioline (C) associée à l'aminophénazone (Z). En effet, la fusion des mélanges donne des solutions vitreuses qu'il est difficile de faire recristalliser, même après un temps très long.

Il y a donc formation, dès la fusion eutectique des mélanges aminophénazone (Z)-urée (A), d'un complexe moléculaire 1-3. Ce phénomène, déjà signalé par Grant et coll. [11] au sujet du mélange paracétamol-phénazone, a aussi été mis en évidence dans notre laboratoire lors de travaux concernant l'étude des interactions entre l'éthinyl-estradiol et l'acétate de chlormadinone [12]. Notons toutefois, dans les deux cas cités précédemment, l'apparition d'une réaction exothermique dont l'aire est maximale pour la composition équimoléculaire, ce qui a permis de conclure à la formation de complexes moléculaires du type 1-1.

Ainsi le diagramme obtenu pour l'association aminophénazone (Z)-urée (A) résulte en fait de la superposition de deux types d'interactions. Le premier type se produit entre l'aminophénazone et l'urée et se traduit par la fusion eutectique.

Le second type d'interactions fait intervenir le complexe moléculaire 1-3. Ce complexe prédomine largement dans le milieu contenant plus de 50% en poids d'aminophénazone (Z) et l'aplatissement de l'endotherme dans la zone 50-75% est dû vraisemblablement à la dissociation de ce complexe au voisinage de sa température de fusion congruente.

Entre 75 et 95%, la présence d'aminophénazone (Z) en excès déprime le point de fusion du complexe. Par contre, dans la zone comprise entre 2 et 50%, le complexe se dissocie ou interagit à 125° avec le liquide pour produire l'urée (A).

Par conséquent, la fusion mise en évidence à cette température correspond à un palier d'eutexie dont les coordonnées sont les suivantes :

E' : composé défini 1-3 + urée \rightleftharpoons liquide eutectique E'

$$X_{E'} = 51\% \text{ en poids d'aminophénazone}$$

$$T_{FE'} = 125,0 \pm 0,5^\circ$$

Le diagramme de phase aminophénazone (Z)-urée (A) proposé est représenté par la Figure 7.

Par analogie avec ce système, il est logique de supposer, pour la noxythioline (C) associée à l'aminophénazone (Z), la formation dans les mêmes conditions d'un complexe moléculaire du même type. Les coordonnées remarquables sont alors les suivantes (cf. Fig. 8).

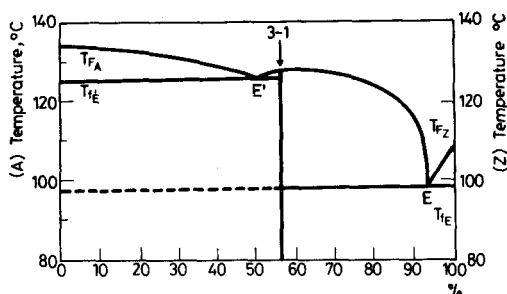


Fig. 7 Diagramme de phase aminophénazone (Z)-urée (A)

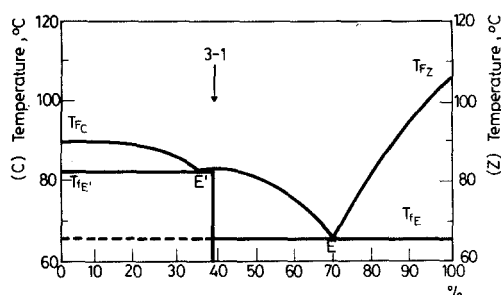


Fig. 8 Diagramme de phase aminophénazone (Z)-noxythioline (C)

E : noxythioline + aminophénazone \rightleftharpoons liquide eutectique E

$$X_E = 69,5\% \text{ en poids d'aminophénazone}$$

$$T_{FE} = 66,0 \pm 0,5^\circ$$

E' : noxythioline + composé moléculaire \leftrightarrow liquide eutectique E'

$$X_{E'} = 35\% \text{ en poids d'aminophénazone}$$

$$T_{FE'} = 82,0 \pm 0,5^\circ$$

Conclusion

L'établissement des diagrammes considérés a nécessité la mise en œuvre de méthodes thermoanalytiques complémentaires : analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie, mesure de la transparence et méthodes spectrales de diffraction X.

Elles nous ont permis de mettre en évidence la formation de complexes moléculaires du type 1-3 : ainsi, dans le cas de l'association de l'aminophénazone

avec l'urée et la noxythioline, ces complexes moléculaires ne se forment qu'après la fusion eutectique. Par contre, le composé défini 1-3 aminophénazone-thiourée est à fusion non congruente.

Bibliographie

1. J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *Ann. Pharm. Fr.*, 34 (1976) 407.
2. J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Thermal Anal.*, 14 (1978) 299.
3. J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Thermal Anal.*, 16 (1979) 123.
4. A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 66 (1983) 11.
5. A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 66 (1983) 25.
6. G. De Maury, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 89 (1985) 203.
7. A. Terol, A. Chauvet, G. De Maury et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 97 (1986) 161.
8. M. Vankemmel, *Méd. Chiz. Dig.*, 4 (1975) 113.
9. L. Leger, *Nouv. Presse Méd.*, 6 (1977) 649.
10. G. Tammann, *Lehrbuch der heterogen Gleichwickte Vieweg, Braunschweig* 1924.
11. D. J. W. Grant, H. Jacobson, J. E. Fairbrother et C. G. Patel, *Int. J. of Pharmaceutics*, 5 (1980) 109.
12. G. De Maury, A. Terol et J. Masse, *J. Thermal Anal.*, 32 (1986) 121.

Zusammenfassung — Aus den durch DSC ermittelten Phasendiagrammen für Aminophenazon-Harnstoff (a), Aminophenazon-Thioharnstoff (b) und Aminophenazon-Noxythiolin (c) sowie durch die Transparenzmethode und Thermomikroskopie wurde die Existenz der definierten Verbindungen (1–3) nachgewiesen. Diese Verbindungen werden im Falle von (a) und (c) in eutektischen Schmelzen gebildet. Die definierte Verbindung für (b) schmilzt nicht-kongruent.

Резюме — Фазовые диаграммы смесей аминофеназон-мочевина (а), аминофеназон-тиомочевина (б) и аминофеназон-нокситиолин (в), установленные методами ДСК, прозрачности и термомикроскопии, показали наличие трех определенных соединений. Эти соединения образуются при эвтектическом плавлении (а) и (в), а соединение для (б) показывает неконгруэнтное плавление.