

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES. VI. BUTOBARBITAL

A. CHAUVET, G. DE MAURY, A. TEROL et J. MASSE

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier Cedex (France)*

(Reçu le 16 juin 1988)

ABSTRACT

The thermoanalytical study of butobarbital has enabled the existence of polymorphs and solvates to be shown. Thermal stability and vaporization kinetics of a commercial sample have been determined. The transition and melting temperatures have been determined using differential scanning calorimetry and thermomicroscopy. The commercial sample shows a solid–solid transition in the form I.

After recrystallization, three polymorphs have been identified by thermoanalytical methods and X-ray diffraction: form I $T_f = 123.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 17.30 \pm 0.40\text{ kJ mol}^{-1}$; form II $T_f = 121.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 13.60 \pm 0.31\text{ kJ mol}^{-1}$; form III $T_f = 119.5 \pm 0.50^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 14.70 \pm 0.32\text{ kJ mol}^{-1}$. Many other polymorphs show transitions between 80 and 115°C into form I. Two solvates have been found on crystallization at -18°C ; one of the form III and one of the form IV melting at $114.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ($\Delta H_f = 11.67 \pm 0.20\text{ kJ mol}^{-1}$). Forms I and II, I and III, I and IV, II and IV, III and IV are monotropic.

RESUME

L'étude thermoanalytique du butobarbital a montré l'existence de formes polymorphes et de solvates. La stabilité thermique et la cinétique de vaporisation de l'échantillon commercial ont été déterminées. Les températures de transition et de fusion sont données par analyse calorimétrique différentielle et thermomicroscopie. L'échantillon commercial présente une transformation solide–solide en la forme I.

Après recristallisation trois formes polymorphes ont été identifiées par des méthodes thermoanalytiques et par diffraction de rayons X: forme I $T_f = 123,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 17,30 \pm 0,40\text{ kJ mol}^{-1}$; forme II $T_f = 121 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 13,60 \pm 0,31\text{ kJ mol}^{-1}$; forme III $T_f = 119,5 \pm 0,50^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 14,70 \pm 0,32\text{ kJ mol}^{-1}$. De nombreuses formes se transformant entre 80 et 115°C en la forme I ont été isolées par diffraction de RX. Deux solvates ont été obtenus à -18°C , l'un correspondrait à la forme III, l'autre à la forme IV $T_f = 114^\circ\text{C}$ $\Delta H_f = 11,67 \pm 0,20\text{ kJ mol}^{-1}$. Les formes I et II, I et III, I et IV, II et IV, III et IV sont monotropes.

INTRODUCTION

Poursuivant notre travail de recherche dans le domaine du polymorphisme de substances psychotropes [1–3] nous rapportons présentement les résultats relatifs au butobarbital.

Le polymorphisme et le pseudopolymorphisme (solvates) se rencontrent très fréquemment dans la classe des barbituriques [4]. Nous avons décrit antérieurement l'existence de différentes formes cristallines du barbital et de l'allobarbital [5].

Le butobarbital a été identifié par diffraction de rayons X par Williams [6] après recristallisation dans l'éther éthylique.

La spectrométrie infrarouge a été retenue par Cleverley et Williams [7] pour identifier divers barbituriques au cours de leurs mises en forme. L'influence du broyage en présence de bromure de potassium sur la transformation polymorphe est rappelée [6]; trois formes de butobarbital seraient identifiées par cette méthode, deux d'entre elles seraient modifiées lors du broyage. Aucune indication sur les spectres d'absorption infrarouge n'est apportée ni sur les températures de fusion des différentes formes.

Plus récemment Draguet et al. [8] ont effectué des recristallisations dans des solvants organiques; toutefois la nature du solvant et les conditions de température relatives à l'obtention des formes polymorphes n'ont pas été indiquées. Les températures de fusion données par ces auteurs seraient 124°C (I), 103°C (II), 94°C (III). Une identification par diffraction de rayons X a été réalisée.

Compte tenu des imprécisions sur le mode d'obtention de ces formes il nous a paru intéressant d'effectuer des recristallisations du butobarbital afin de préciser l'influence de la nature du solvant, des conditions de température et éventuellement de pression pour l'obtention de formes polymorphes de ce principe actif.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé l'analyseur thermique différentiel Du Pont De Nemours 990 avec les modules pour l'analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [9] et pour l'analyse thermogravimétrique (module 951), le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP52 à chauffage et refroidissement programmé par l'appareil de commande Mettler FP5, l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion, composé du four FP51, du programmeur FP5 et de l'enregistreur GA 11, le système d'analyse thermique FP800 Mettler relié à un microordinateur Epson HX 20 permettant d'évaluer les températures et

les domaines de fusion, de cristallisation, de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes, et l'analyseur thermogravimétrique couplé à l'analyseur thermique différentiel Setaram.

Conditions opératoires

Pour l'examen thermogravimétrique, la sensibilité choisie est 1 mg pouce^{-1} pour la courbe TG et $0,5 \text{ mg min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$ pour la courbe TGD.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre du milligramme, la vitesse de chauffage de 10 ou $20^\circ\text{C min}^{-1}$, la sensibilité étant choisie en fonction de la quantité de chaleur absorbée ou dégagée par l'échantillon.

Toutes les manipulations sont effectuées en capsules ordinaires serties et sous atmosphère d'azote.

Les mesures de la température et de la cinétique de fusion par modification de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler sont effectuées en tube capillaire. Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses programmées de 10 , 2 et 1°C min^{-1} , le chauffage débutant à des températures inférieures de 5°C ($T_d = T_f - 5$) ou de 10°C ($T_d = T_f - 10$) à celle de la fusion T_f du produit. Le domaine de fusion est déterminé à partir des courbes de fusion, l'écart type sur la moyenne est calculé à l'aide de cinq déterminations, le seuil de probabilité étant choisi égal à $0,5$ selon la loi de Student.

L'examen thermomicroscopique s'effectue sur l'échantillon avant et après fusion; les conditions de recristallisation sont précisées en fonction de la vitesse de refroidissement ou de chauffage lors d'une solidification vitreuse.

La température de fusion eutectique de l'échantillon est déterminée avec les substances de référence préconisées par Kofler et Kofler [10] et Kuhnert-Brandstatter [4].

RESULTATS

Réactif

Le butobarbital *, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (acide 5 butyl, 5 éthyl barbiturique) de masse moléculaire $212,3$, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, pratiquement inodore, de saveur faiblement amère peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther. Avec les hydroxydes, les carbonates alcalins et l'ammoniaque, le butobarbital donne des composés solubles dans l'eau.

* Coopération pharmaceutique de Melun, référence A 12494.

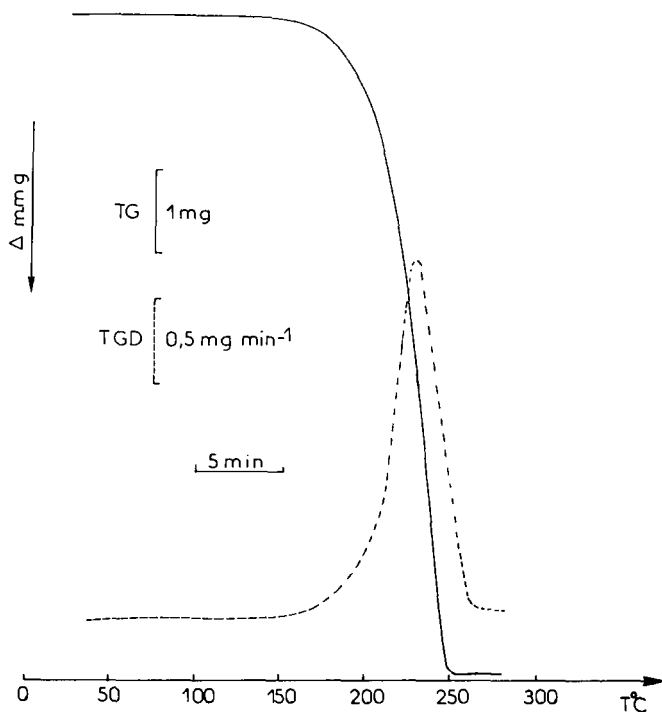


Fig. 1. Courbes TG et TGD du butobarbital commercial: prise d'essai 8,60 mg.

Il est commercialisé dans la spécialité Soneryl, et figure dans diverses Pharmacopées Française et Européenne.

Identification de l'échantillon commercial

Examen thermogravimétrique

Les résultats obtenus par thermogravimétrie (Fig. 1) sont rapportés dans le Tableau 1.

La vaporisation du butobarbital débutant à 130°C est totale à 250°C pour une vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹. La substance se dépose sur les parois du tube en quartz; la perte de poids est relative à la vaporisation. Ainsi le butobarbital peut être soumis à des cycles de chauffage refroidissement afin de déceler l'existence de formes polymorphes.

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique de l'échantillon commercial de butobarbital

Prise d'essai (mg)	Température de vaporisation (°C)		Vitesse de vaporisation (mg min ⁻¹)
	Début	Fin	
8,6	130	250	2,22

Examen thermomicroscopique

Le butobarbital chauffé à la vitesse de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ présente une transformation au cours du chauffage débutant dès 95°C et se prolongeant jusqu'à 110°C ; la fusion intervient à $123,0^{\circ}\text{C}$ à la vitesse de chauffage de $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

L'échantillon est soumis à des cycles de chauffage-refroidissement. La substance fondue refroidie rapidement à la température ambiante en sortant la lame du microscope recristallise en fines aiguilles. Ces dernières se transforment en mosaïques et on note la présence de prismes; dès 80°C se produit une modification de la texture de la mosaïque qui devient maximale à 115°C . Le début de fusion intervient à 120°C , la fusion est totale à $123,0^{\circ}\text{C}$ (forme I).

La substance fondue refroidie à la vitesse de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ recristallise à 100°C sous forme de prismes allongés fondant à $123,5^{\circ}\text{C}$. (forme I).

Nous avons également procédé à une trempe à la température de -18°C ; des prismes en faisceaux recristallisent ainsi que de fines aiguilles. Une transformation est observée à 115°C , la fusion intervenant à $123,5^{\circ}\text{C}$.

Les cycles de chauffage-refroidissement nous ont permis de mettre en évidence le polymorphisme de ce barbiturique.

L'étude thermomicroscopique a été complétée par la détermination des températures de fusion eutectique de ce principe actif avec des substances de référence (Tableau 2) qui constituent un critère d'identification.

Les résultats antérieurs ont été obtenus par Kuhnert-Brandstatter [4] à l'aide d'une platine chauffante dont la montée en température n'était pas régulée; pour notre part nous avons bénéficié d'un appareillage électronique dont les vitesses de chauffage sont programmées. Toutefois ces différences de températures peuvent s'expliquer par le polymorphisme de ce composé. En effet l'échantillon commercial dont nous disposons n'est pas constitué par la forme I.

Analyse calorimétrique différentielle

L'examen des courbes ACD (Fig. 2a₁ et 2a₂) met en évidence deux accidents endothermiques au cours du chauffage, l'un faiblement énergétique correspond à une transformation à 100°C , l'autre à la fusion à 124°C , la vitesse de chauffage étant de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ($\Delta H_f = 81,0 \text{ J g}^{-1}$).

TABLEAU 2

Températures de fusion eutectique du butobarbital mesurées par thermomicroscopie

Substances de référence	Nos résultats ($^{\circ}\text{C}$)	Résultats antérieurs ($^{\circ}\text{C}$)
Acétanilide	80,6	82,0
Phénacétine	99,3	101,0

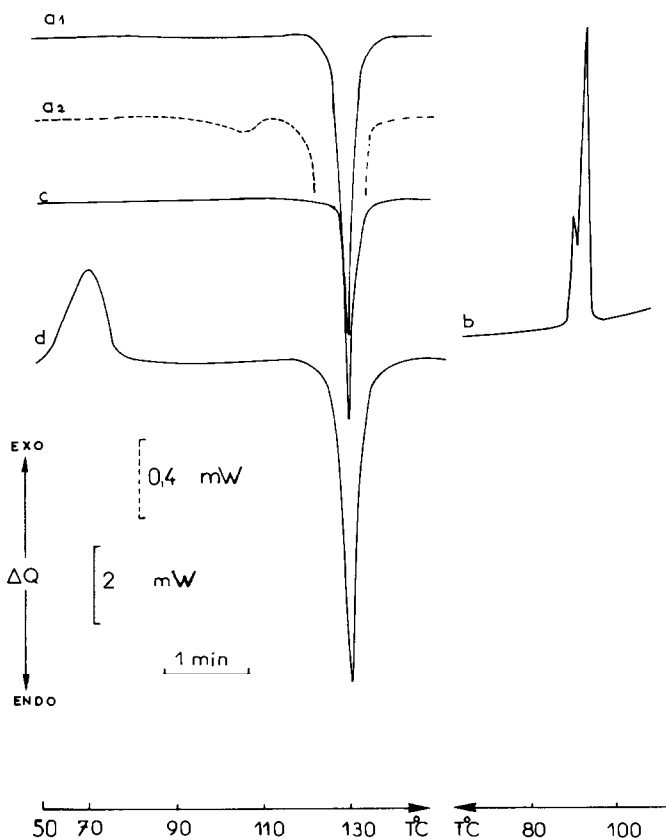


Fig. 2. Courbes ACD du butobarbital: prise d'essai 2,50 mg. a_1 et a_2 , 1er traitement thermique à deux sensibilités différentes; b, courbe de refroidissement à 3°C min^{-1} ; c, 2ème traitement thermique après refroidissement lent; d, 3ème traitement thermique après refroidissement rapide à la température ambiante (20°C).

Au cours du refroidissement lent la recristallisation s'effectue à 95°C (Fig. 2b); lors du deuxième traitement thermique, la fusion se produit à 124°C température (Fig. 2c) $\Delta H_f = 81,5 \text{ J g}^{-1}$.

Après refroidissement rapide à la température ambiante un accident exothermique apparaît lors du chauffage à 70°C suivi d'un pic endothermique (Fig. 2d) le début de fusion s'effectue dès 120°C et la fin de fusion à 124°C correspond à celle de la forme I ($\Delta H_f = 82,0 \text{ J g}^{-1}$).

Mesure de la transparence

Nous rapportons les valeurs des températures de fusion de l'échantillon commercial du butobarbital (Tableau 3) déterminées dans les conditions précédemment décrites ainsi que les intervalles de fusion (Tableau 4) évalués à partir des courbes de fusion.

Pour ce composé la température de fusion n'est pas influencée par la température de départ et faiblement par la vitesse de chauffage; les inter-

TABLEAU 3

Températures de fusion déterminées à l'aide de l'appareil Mettler par affichage direct (A) et à partir de la courbe de fusion (B)

Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_d = T_f - 5$ (°C)		$T_d = T_f - 10$ (°C)	
	A	B	A	B
1	122,68 ± 0,22	122,62 ± 0,10	122,62 ± 0,16	122,52 ± 0,34
2	122,42 ± 0,10	122,36 ± 0,22	122,98 ± 0,34	123,00 ± 0,29
10	123,78 ± 0,48	123,74 ± 0,20	123,90 ± 0,68	124,60 ± 0,15

TABLEAU 4

Intervalles de fusion (°C) déterminés à l'aide de l'appareil Mettler à partir de la courbe de fusion en fonction de la température de départ T_d et de la vitesse de chauffage

Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_d = T_f - 5$	$T_d = T_f - 10$
1	3,72 ± 0,41	3,12 ± 0,22
2	3,32 ± 0,29	4,62 ± 0,25
10	4,52 ± 0,57	4,76 ± 0,13

valles de fusion sont relativement importants pour la vitesse de chauffage de 1°C min⁻¹, comparativement aux barbituriques étudiés antérieurement [5]. En conséquence les résultats obtenus pour l'échantillon de butobarbital conduit à classer cette substance dans le groupe II de Vergnon et Drevon [11]. La température de fusion constitue un critère d'identification et de pureté à condition de préciser le protocole opératoire.

L'examen thermomicroscopique, l'analyse calorimétrique différentielle permettent de mettre en évidence une transformation solide – solide de l'échantillon commercial en la forme I.

Identification des produits de recristallisation

Le butobarbital est recristallisé dans divers solvants: acétone, acétate, d'éthyle, chloroforme, butanol 1, propanol 1, isopronanol, éthanol absolu et dichlorométhane à -18, +20 et +50°C sous la pression atmosphérique et à 30°C sous pression réduite (rotavapor).

Les divers cristaux obtenus sont étudiés par les méthodes thermoanalytiques décrites précédemment et par diffraction de rayons X.

Nous avons identifié la forme I et plusieurs formes se transformant en la forme I au cours du chauffage, la forme II et la forme III. Nous avons isolé des solvates par recristallisation à -18°C.

Forme I et formes se transformant en la forme I Ces formes ont recristallisé sous la pression atmosphérique à 20 et 50°C et sous pression réduite.

La forme I est caractérisée par une température de fusion de 124°C, l'enthalpie de fusion étant de 80 ± 2 J g⁻¹. Le spectre de diffraction de

TABLEAU 5

Angles de diffraction θ , distances réticulaires d (Å) et rapport des intensités I_0/I déterminés à partir du spectre de diffraction de rayons X des formes I, II, III et de l'échantillon commercial (C) de butobarbital

θ	d	I_0/I			
		I	II	III	C
4,12	10,72	—	—	45	—
4,13	10,69	—	—	44	—
4,18	10,57	45	26	—	60
4,39	10,06	—	—	—	60
4,45	9,92	100	100	100	—
4,52	9,77	—	—	—	100
4,55	9,70	—	—	86	—
6,00	7,36	22	—	31	—
6,05	7,30	—	19	—	—
6,12	7,22	—	—	—	60
6,35	6,96	49	—	60	100
6,40	6,91	—	43	—	—
8,17	5,41	35	—	—	73
8,25	5,36	—	37	54	78
8,32	5,32	—	31	34	—
8,35	5,30	56	—	—	—
8,85	5,00	—	—	15	—
9,15	4,84	28	—	36	61
9,17	4,83	—	27	—	—
9,55	4,74	—	—	—	24
9,65	4,59	28	—	14	—
9,90	4,48	—	—	18	—
9,95	4,46	—	—	—	37
10,05	4,41	—	15	—	—
10,15	4,39	16	—	—	—
11,05	4,02	—	—	—	71
11,15	3,98	—	—	55	70
11,18	3,97	—	31	—	—
11,20	3,96	36	36	—	—
12,00	3,70	64	—	58	—
12,05	3,68	—	—	—	57
12,35	3,60	—	—	—	44
13,95	3,19	—	—	—	33
15,00	2,97	—	—	—	27

rayons X présente les angles de diffraction et les distances réticulaires caractéristiques rapportés dans le Tableau 5. Elle a été isolée par recristallisation dans l'acétone, l'acétate d'éthyle à 20 °C, l'isopropanol à 50 °C.

En ce qui concerne les formes se transformant en la forme I, les transitions endothermiques faiblement énergétiques ne sont décelées qu'en choisissant une très grande sensibilité (Figs. 3 et 4) à l'aide de l'appareillage DuPont de Nemours. Elles sont observées par thermomicroscopie.

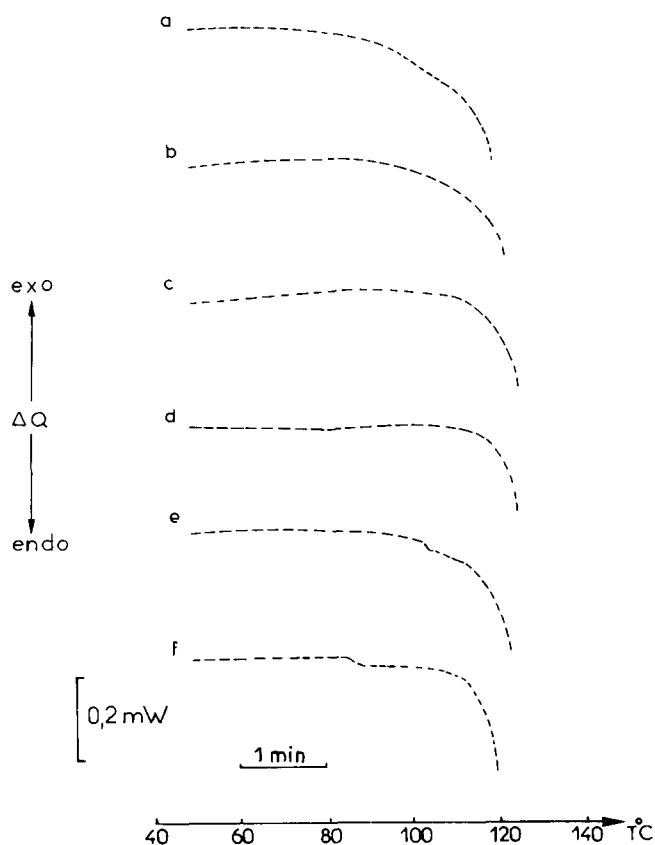


Fig. 3. Courbes ACD des cristaux obtenus après recristallisation dans l'acétone (a), le dichlorométhane (b), l'acétate d'éthyle (c), le propanol (d), le chloroforme (e) et l'éthanol (f), à 50 °C.

Les résultats de l'analyse calorimétrique différentielle rapportés dans le Tableau 6, indiquent les température auxquelles sont décelées les transformations en la forme I ainsi que les températures et enthalpies de fusion.

Ces formes cristallines ont été également identifiées par diffraction de rayons X. Les valeurs des angles de diffraction et les distances interréticulaires rapportées dans le Tableau 7 correspondent aux formes obtenues sous pression réduite dans l'acétone, l'éthanol et le propanol.

Forme II Après recristallisation dans le butanol sous pression réduite nous avons obtenu des cristaux fondant à 121,5 °C (à la vitesse de chauffage de 10 °C min⁻¹) et d'enthalpie de fusion (64,1 J g⁻¹) inférieure à celle de la forme I (Fig. 5). Ces deux formes sont monotropes si l'on se réfère aux règles de Burger et Ramburger [12].

Par mesure de la transparence la température de fusion est de 121,0 °C pour une vitesse de chauffage de 1 °C min⁻¹ (Fig. 6).

Le spectre de diffraction X diffère de celui de la forme I; les résultats sont consignés dans le Tableau 6.

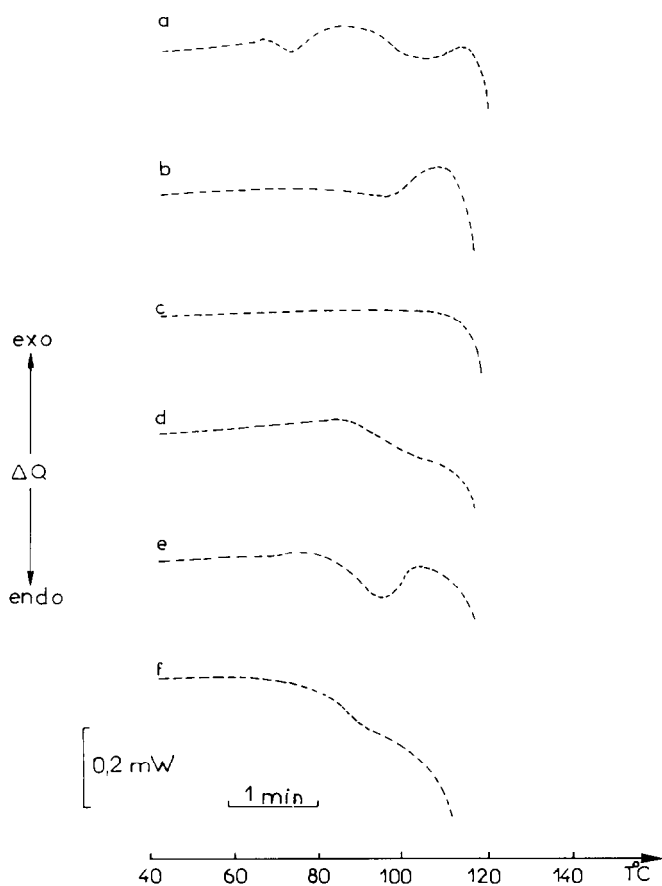


Fig. 4. Courbes ACD avant la fusion totale des cristaux obtenus après recristallisation sous pression réduite dans l'isopropanol (a), le chloroforme (b), l'éthanol (c), le propanol (d), le dichlorométhane (e) et le butanol (f).

TABLEAU 6

Résultats de l'analyse calorimétrique différentielle de formes polymorphes se transformant en la forme I

Conditions d'obtention			Transformation T ($^{\circ}\text{C}$)	Fusion	
T ($^{\circ}\text{C}$)	P ^a	Solvants		T ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH_f (kJ mol^{-1})
50	1	Acétone	80–110	124,3	17,00
50	1	Chloroforme	100–100	124,3	17,10
50	1	Dichlorométhane	95–110	124,3	16,80
50	1	Ethanol	100–105	124,3	16,98
30	r	Acétate d'éthyle	92–106	124,2	17,03
30	r	Dichlorométhane	90–100	124,3	17,50
30	r	Ethanol	100	124,3	17,10
30	r	Propanol	105	124,3	17,00
30	r	Chloroforme	95	124,3	17,10

^a P , pression; 1, pression atmosphérique; r, pression réduite.

TABLEAU 7

Angles de diffraction θ , distances réticulaires d (Å) et rapport des intensités I_0/I déterminés à partir du spectre de diffraction de rayons X de la forme I et des formes polymorphes se transformant en la forme I; ces dernières ont été obtenues dans l'acétone A₁ dans l'éthanol A₂, dans le propanol A₃ sous pression réduite

θ	d	I_0/I			
		A ₁	A ₂	A ₃	I
4,12	10,72	-	-	45	-
4,15	10,64	47	56	-	-
4,18	10,57	-	-	-	45
4,40	10,04	-	100	-	-
4,42	10,02	100	-	-	-
4,45	9,92	-	-	100	100
6,00	7,36	45	47	27	22
6,33	6,99	-	90	-	-
6,35	6,96	84	-	-	49
6,38	6,93	-	-	65	-
8,15	5,43	45	42	-	-
8,17	5,41	-	-	-	35
8,25	5,36	-	-	40	-
8,35	5,30	45	54	40	-
9,15	4,84	45	46	29	28
9,65	4,59	-	-	27	28
10,00	4,44	30	30	-	-
10,08	4,40	-	-	13	-
10,15	4,39	-	-	-	16
11,15	3,98	-	33	-	-
11,18	3,97	30	-	-	-
11,20	3,96	-	-	32	36
12,00	3,70	80	80	54	64

Forme III Cette forme a été identifiée après recristallisation du butobarbital dans le butanol 1 à température ambiante.

Dans les conditions opératoires précédemment décrites pour la forme II la température de fusion est de 120,0 °C (vitesse de chauffage 10 °C min⁻¹ et l'enthalpie correspondante de 69,4 J g⁻¹, inférieure à celle de la forme I et supérieure à celle de la forme II. Les formes I et III sont monotropes et les formes II et III énantiotropes [12].

Les courbes de fusion en fonction de la transparence (Fig. 6) indiquent une température de fusion de 119,5 °C pour une vitesse de chauffage de 1 °C min⁻¹. Le choix de cette vitesse de chauffage tient compte des faibles différences dans les température de fusion des formes polymorphes I, II et III.

Le spectre de diffraction X diffère de celui des deux autres formes décrites; les résultats sont donnés dans le Tableau 6.

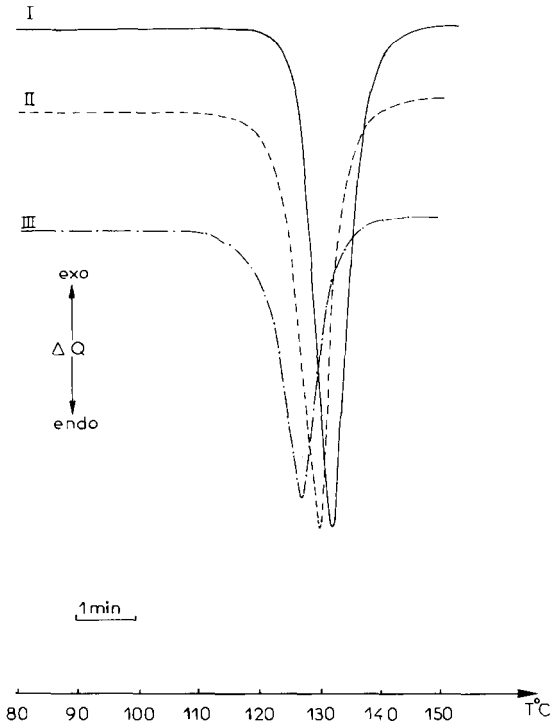


Fig. 5. Courbes ACD des formes I, II et III du butobarbital.

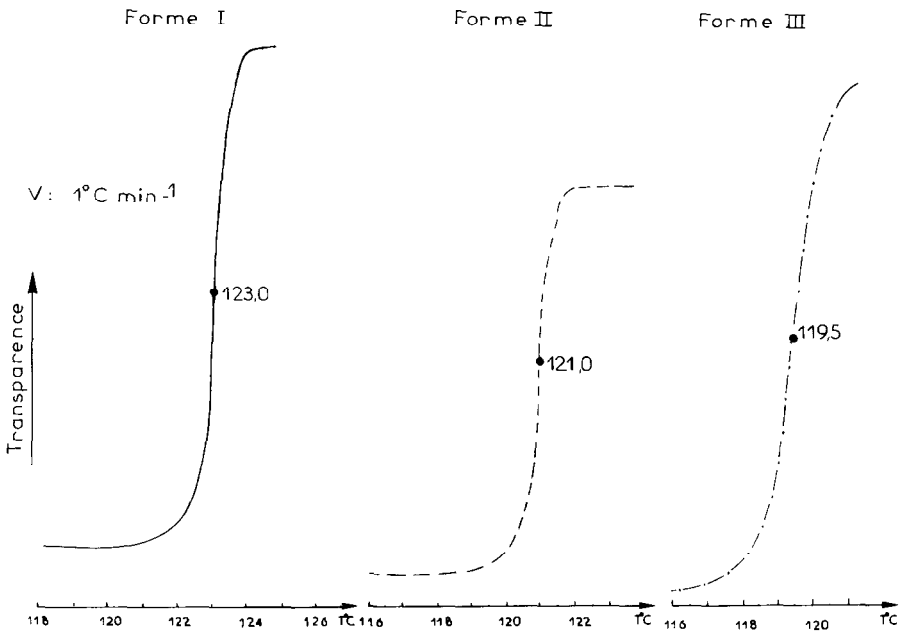


Fig. 6. Courbes de fusion en fonction de la transparence des formes I, II et III, la vitesse de chauffage étant de $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 8

Résultats de l'analyse thermoanalytique de mélanges de formes polymorphes

Solvants	T_f (°C) par ACD	Enthalpie (J g ⁻¹)	T_f (°C) mesure de transparence
Chloroforme	123,4	77,3	122,5
Isopropanol	120,9	74,9	122,4

Mélanges de formes cristallines Les produits de recristallisation dans le chloroforme et l'isopropanol sous pression réduite correspondent à un mélange de formes; les résultats sont indiqués dans le Tableau 8. Les courbes de la modification de la transparence (Fig. 7) mettent en évidence un début de fusion dès 110°C suivi d'une recristallisation à 121°C, la fusion totale intervenant à 122,5°C (chloroforme). Dans le cas de l'isopropanol le début de fusion intervient au voisinage de 114°C.

Pseudopolymorphes Des solvates ont été obtenus par recristallisation à -18°C dans l'acétate d'éthyle (S₁) et le dichrométhane (S₂).

L'examen thermomicroscopique a confirmé l'existence de ces solvates; le départ de solvant est visualisé par montage entre lame et lamelle avec de l'huile de silicone.

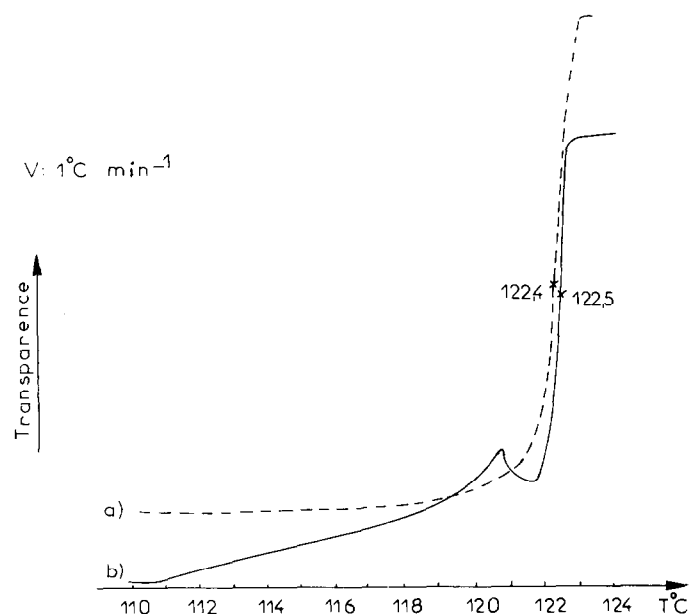


Fig. 7. Courbes de fusion en fonction de la transparence d'échantillons obtenus par recristallisation dans le chloroforme et l'isopropanol sous pression réduite à 30°C correspondant à des mélanges de formes.

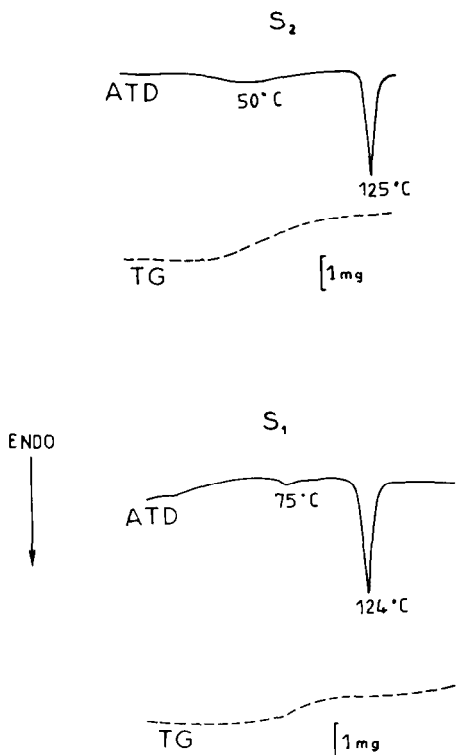


Fig. 8. Courbes d'analyse thermique différentielle et thermogravimétrique réalisées à l'aide de l'appareillage Sétaram relatives aux solvates S_1 et S_2 dans l'acétate d'éthyle et dans le dichlorométhane respectivement, à -18°C .

La thermogravimétrie couplée à l'analyse thermique différentielle (Fig. 8) a permis d'évaluer les pertes de poids, 1,6% pour S_1 et 3,2% pour S_2 .

Les résultats de l'analyse calorimétrique différentielle et thermogravimétrique sont consignés dans le Tableau 9; S_1 serait un solvate de la forme IV (T_f 114°C) et S_2 (T_f $119,0^\circ\text{C}$) correspondrait à la forme III solvatée.

Le solvate S_1 évolue en la forme I en deux mois à 20°C .

TABLEAU 9

Résultats de l'analyse thermogravimétrique et calorimétrique différentielle des solvates S_1 et S_2

Solvate	Désolvation			Fusion	
	Perte de poids (%)	T ($^\circ\text{C}$)	ΔH (J g^{-1})	T_f ($^\circ\text{C}$)	ΔH (J g^{-1})
S_1 Acétate d'éthyle	1,6	76	13,3	114,0	55,0
S_2 Dichlorométhane	3,2	78	5,5	119,0	71,0

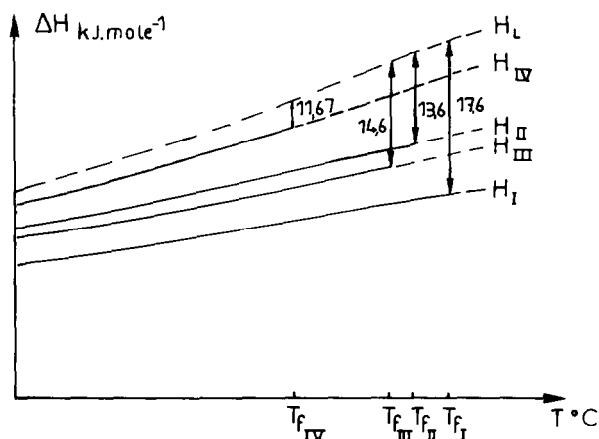
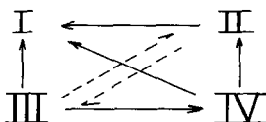


Fig. 9. Graphique semi-schématique de l'enthalpie de fusion en fonction de la température de fusion des formes polymorphes I, II, III et IV du butobarbital.

Les valeurs des enthalpies et des températures de fusion des quatre formes polymorphes décelées permettent de tracer le diagramme semi-schématique des enthalpies de fusion en fonction de la température de fusion (Fig. 9); d'après les règles de Burger et Ramburger [12] il est possible de conclure à la monotropie de ces formes à l'exception de la transformation des formes II et III qui sont énantiotropes.



CONCLUSION

Nous avons décelé de nouvelles formes polymorphes du butobarbital par recristallisation dans divers solvants et dans différentes conditions de température et pression.

De nombreuses formes présentent des transformations en forme I ($T_f = 123,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 17,30 \pm 0,40 \text{ kJ mol}^{-1}$); la forme II ($T_f = 121,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 13,60 \pm 0,31 \text{ kJ mol}^{-1}$); la forme III ($T_f = 119,5 \pm 0,40^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 14,70 \pm 0,32 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Deux solvates ont été obtenus à -18°C , relatifs aux formes III et IV ($T_f = 114^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 11,67 \pm 0,20 \text{ kJ mol}^{-1}$). Les formes I et II, I et III, I et IV, II et IV, III et IV sont monotropes; par contre les formes II et III sont énantiotropes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 2 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 64 (1983) 267.
- 3 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, 96 (1985) 189.
- 4 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon, Oxford, 1971.
- 5 A. Chauvet, G. de Maury, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 97 (1986) 143.
- 6 P.P. Williams, *Anal. Chem.*, 31 (1959) 141.
- 7 B. Cleverley et R.P. Williams, *Chem. Ind.*, 10 (1959) 49.
- 8 M. Draguet-Brughmans, P. Draux et M. Bouche, *J. Pharm. Belg.*, 36 (1981) 397.
- 9 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 10 A. Kofler et L. Kofler, *Thermo-Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Verlag Chemie, Vienna, 1954.
- 11 P. Vergnon et B. Drevon, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 12 (1968) 83.
- 12 A. Burger et R. Ramburger, *Mikrochim. Acta*, 3-4 (1979) 259.