

ÉPREUVE FONDAMENTALE DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Coef. : 7

SUJET n°4**- Pratique expérimentale -****SYNTHÈSE DE PRINCIPES ACTIFS DE MÉDICAMENTS ET DOSAGES**

Le sujet comporte trois parties indépendantes :

- la synthèse de l'acide 2-acétyloxybenzoïque (acide acétylsalicylique ou aspirine),
- le dosage par CLHP des substances actives d'un médicament à base d'aspirine,
- et la synthèse du 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne).

Il est recommandé de mener les deux synthèses en parallèle.

Seule la calculatrice fournie par le centre d'examen est autorisée.

- La première synthèse est la synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine) qui est la substance active de nombreux médicaments. Antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire, l'aspirine est un des médicaments les plus consommés dans le monde (40 000 tonnes par an).
- La seconde synthèse est la synthèse de la benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle). C'est la substance active pouvant soulager la douleur. Par exemple, elle est présente dans une pommade qui traite les symptômes de lésions cutanées (brûlures superficielles, coups de soleil).
Elle s'utilise aujourd'hui en application dans des préparations pour soulager le prurit (urticaire) ou encore les crises hémorroïdaires.

I. MODE OPERATOIRE

1. Préparation de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

1.1. Synthèse du produit brut

- Dans un réacteur de 250 mL correctement équipé, introduire successivement 5,0 g d'acide salicylique sec et 10 mL d'anhydride éthanoïque. Ajouter 4 gouttes d'acide sulfurique concentré. Agiter. Chauffer le mélange en maintenant la température entre 50 et 60 °C pendant 25 min.
- Sans attendre le refroidissement, verser par le haut du réfrigérant 30 mL d'eau froide par petites portions puis 50 mL d'eau glacée. Maintenir dans la glace jusqu'à cristallisation complète.

1.2. Séparation du brut et recristallisation

Appel n°1 : Pendant la cristallisation, appeler l'examineur pour proposer la suite du protocole de synthèse sachant que l'on souhaite récupérer l'aspirine brute pour la séparer ensuite en deux parties (m_2 et m_4). On souhaite également mettre à sécher m_2 à l'étuve à 60 °C.

Faire des schémas ou des phrases explicatives. Détailler les différentes étapes à suivre.

- Réaliser ce protocole validé par l'examineur.

Appel n°2 : On souhaite maintenant recristalliser m_4 dans un mélange d'éthanol et d'eau. Proposer à l'examineur un protocole.

- Réaliser ce protocole validé par l'examineur. Noter le volume d'eau et d'éthanol utilisé sur la feuille de résultat.
- Mettre à l'étuve, à 60 °C, l'aspirine recristallisée obtenue puis la peser une fois sèche.

Notations utilisées :

m_1 : masse aspirine brute totale
 m_2 : masse aspirine brute mise à sécher à l'étuve à 60 °C
 m_3 : masse aspirine brute sèche
 m_4 : masse aspirine brute mise à recristalliser
 m_5 : masse aspirine recristallisée sèche.

1.3. Caractérisation

- Réaliser une CCM avec l'aspirine brute, l'aspirine recristallisée, l'aspirine commerciale et l'acide salicylique. Dissoudre les produits dans l'acétate de butyle et éluer avec le mélange fourni (acétate de butyle, cyclohexane, acide méthanoïque dans des proportions 6/4/1).
- Révéler à l'UV (254 nm).

1.4. Détermination de la masse d'aspirine et de caféine dans un comprimé de « métagaspirine® » par dosage par CLHP par étalonnage interne.

Des solutions de référence ont été préparées de façon à établir un chromatogramme de référence (document fourni par le centre d'examen). Une solution doit être préparée et injectée afin que son contenu soit analysé.

Préparation des solutions de référence

Trois solutions mères de référence ont été préparées par le centre d'examen :

Fiole $F^{ref}_{aspirine}$: $m_{aspirine} \approx 0,1g$ dans une fiole de 20 mL qsp ACN,

Fiole $F^{ref}_{caféine}$: $m_{caféine} \approx 0,1g$ dans une fiole de 20 mL qsp ACN,

Fiole $F^{ref}_{phénantoïne}$: $m_{phénantoïne} \approx 0,1g$ dans une fiole de 100 mL qsp éluant.

Solution de référence fille préparée par le centre d'examen :

Fiole $F^{ref}_{injectée}$: 1mL de $F^{et}_{aspirine}$, 100 μ L de $F^{et}_{caféine}$ et 5mL de $F^{et}_{phénantoïne}$ dans une fiole de 20 mL qsp éluant (ACN/H₂O, 50/50 (V/V)).

Cette solution fille a été injectée en CLHP et donne le chromatogramme de référence fourni par le centre d'examen.

Solution à analyser

Une solution a été préparée par le centre d'examen selon le protocole suivant :

$F_{métagaspirine}$: $m_{métagaspirine} = 2$ comprimés de métagaspirine dans une fiole de 100mL qsp ACN.

Solution à préparer, injecter et analyser

Préparer la solution à injecter en CLHP selon le protocole suivant : 100 μ L de solution mère de métagaspirine (fiole $F_{métagaspirine}$) et 500 μ L de solution d'étalon interne (fiole $F^{ref}_{phénantoïne}$) dans une fiole de 20mL qsp éluant.

Injecter puis, à l'aide des valeurs indiquées sur le chromatogramme, calculer la concentration massique en caféine et en aspirine dans la solution préparée. En déduire les masses de caféine et d'aspirine contenues dans 1 comprimé de Métagaspirine.

Appel n°3 : Expliquer à l'examinateur le principe de la méthode utilisée pour réaliser ce dosage par CLHP.

2. Préparation du 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne)

On fait réagir le 4-nitrobenzoate d'éthyle avec le zinc.

2.1. Synthèse du produit brut

- Dans un réacteur de 250 mL, correctement équipé, introduire en agitant :
 - la solution obtenue en dissolvant 2,4 g de chlorure de calcium anhydre dans 25 mL d'eau et en ajoutant 100 mL d'éthanol à 95 %,
 - 5,0 g de 4-nitrobenzoate d'éthyle commercial,
 - 40 g de zinc en poudre.
- Chauffer à reflux pendant 50 min.
- Refroidir dans un bain d'eau glacée. Laisser décanter 10 min.
- Verser doucement sur le Büchner puis filtrer et laver à l'éther diéthylique froid (utiliser en tout 60 mL).

2.2. Extraction de la benzocaïne

- Transvaser le filtrat dans une ampoule à décanter, ajouter 100 mL d'eau saturée de chlorure de sodium.

Appel n°4 : Proposer la suite du protocole pour réaliser l'extraction de la benzocaïne avec 60 mL d'éther et un autre protocole pour le séchage de la phase organique.

Faire des schémas ou des phrases explicatives détaillées.

- Réaliser le protocole validé par l'examineur.
- Evaporer le solvant organique à l'évaporateur rotatif.
- Récupérer le solide du ballon puis mettre à l'étuve réglée à 60 °C.
- Peser la benzocaïne brute sèche obtenue.





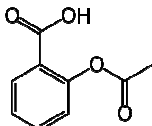






2.3. Contrôle de pureté

- Dissoudre de l'ordre de 50 mg de benzocaïne synthétisée dans 2 mL d'éther diéthylique puis analyser cette solution en CPG.







II. DONNÉES ET SÉCURITÉ

Toutes les valeurs de températures de changement d'état sont données à $p = 1,013$ bar.

1. Synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

Acide salicylique (ou acide 2-hydroxybenzoïque)	$M = 138,12 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = 159 \text{ °C}$ $T_{éb} = 211 \text{ °C à } 20 \text{ mmHg}$ Soluble dans l'éther diéthylique, l'éthanol, le méthanol.	H302.H318. P280.P301.P312.P330. P305.P351.P338.P310 
Anhydride éthanoïque	$M = 102,09 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 139 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 1,08$ Soluble dans l'éthanol, l'acétone, le chloroforme, l'éther diéthylique.	H226.H302.H314.H332. P210.P280 
Acide sulfurique à 95 %	$M = 98,07 \text{ g.mol}^{-1}$ $d_4^{20} = 1,830$ Très soluble dans l'eau.	H290.H314. P280.P305.P351.P338.P310 
Éthanol	$M = 46,07 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{eb} = 78 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,789$ Miscible à l'eau en toute proportion.	H225.H319.P210.P280.P305. P351.P338 
Acide acétylsalicylique (aspirine)	$M = 180,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = 135 \text{ °C}$; se décompose vers 140 °C. Très peu soluble dans l'eau à froid et partiellement à chaud. Très soluble dans l'éthanol à chaud et à froid. Soluble dans l'acétonitrile 	H302.H315.H319.H335. P261.P305.P351.P338 
Cyclohexane	$M = 84,16 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 80,7 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,78$ Insoluble dans l'eau. Soluble dans le méthanol, l'éther diéthylique et l'acétone.	H225.H304.H315.H336.H410. P210.P233.P240.P273 
Acétate de butyle (éthanoate de butyle)	$M = 116,15 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 125,8 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,88$	H226.H336.P210 
Acide méthanoïque	$M = 46,02 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 101 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 1,22$	H226.H302.H314.H331. P210.P280 
Acétonitrile	$M = 41,05 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 82 \text{ °C}$	H225.H302.H312.H319.H332 P210.P280.P305.P331.P338 
Phénantoïne ou 5,5-diphenylhydantoïne	$M = 252,27 \text{ g.mol}^{-1}$	H302.H350.H360. P201.P308.P313 

2. Synthèse du 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne)

4-nitrobenzoate d'éthyle	$M = 195,17 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = 242 \text{ °C}$	P271.P280.P261 
4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne)	$M = 165,19 \text{ g.mol}^{-1}$ Solubilité à 20 °C : 0,40 g/L dans l'eau ; 200,0 g/L dans l'éthanol ; 250,0 g/L dans l'éther diéthylique ; soluble dans les acides dilués	H302.H315.H319.H335 P261.P305.P351.P338 
Chlorure de calcium anhydre	$M = 110,98 \text{ g.mol}^{-1}$ Très soluble dans l'eau.	
Zinc en poudre	$M = 65,4 \text{ g.mol}^{-1}$	H410.P273.P391.P501 
Ethanol	$M = 46,07 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{eb} = 78 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,789$ Miscible à l'eau en toute proportion.	H225.H319.P210.P280.P305. P351.P338 
Ether diéthylique	$M = 74,12 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{éb} = 34,6 \text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,71$ Peu soluble dans l'eau. Soluble dans l'éthanol.	H224.H302.H336.P210.P261 
Sulfate de magnésium anhydre	-	-

Bibliographie :

BTS chimiste 1991 ; BTS chimiste 1997 ; School of chemistry Newcastle University (<http://resources.jorum.ac.uk/xmlui/handle/10949/13487>)

III. Questions

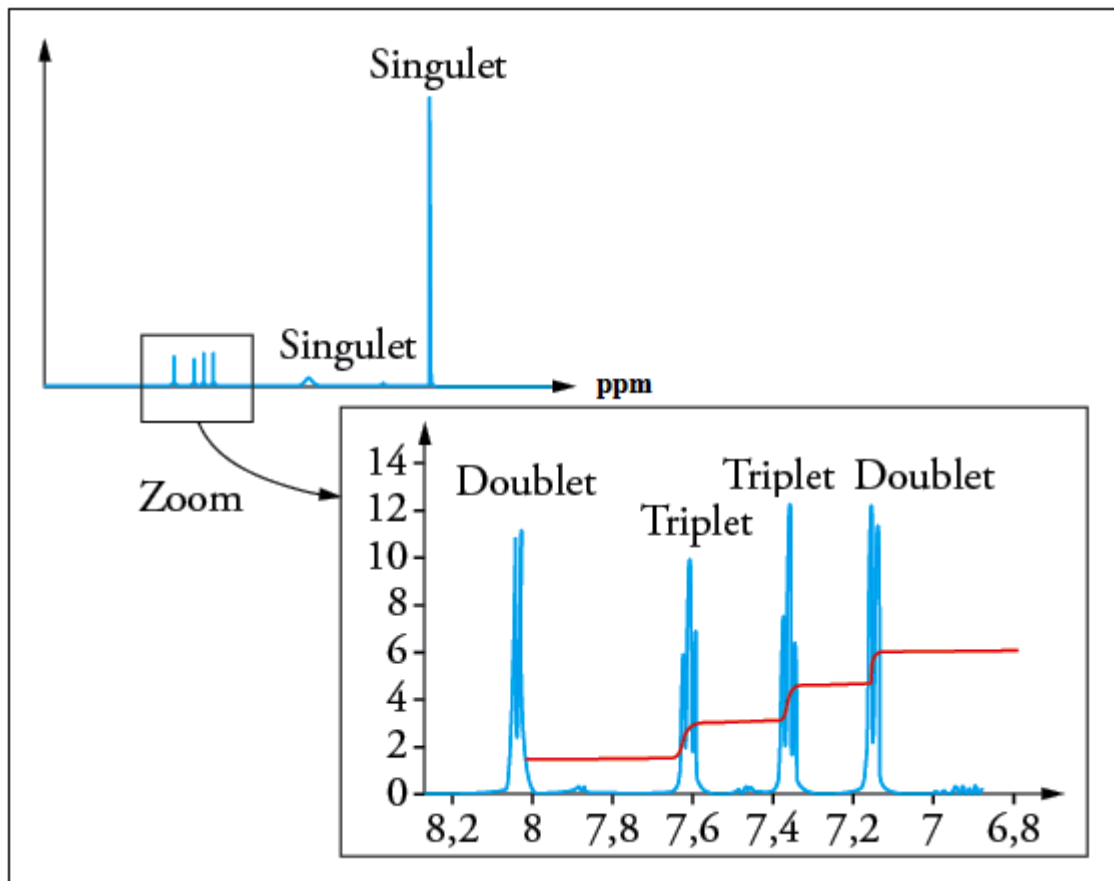
1. Préparation de l'acide acétylsalicylique (aspirine) et dosage du comprimé

- 1.1. Écrire l'équation de la réaction.
- 1.2. Expliquer pourquoi on utilise de l'anhydride éthanoïque à la place de l'acide éthanoïque.
- 1.3. Indiquer le rôle de l'acide sulfurique.
- 1.4. Déterminer la masse théorique m_{thAsp} de produit attendu
- 1.5. Définir, exprimer puis calculer le rendement en produit brut sec R_1 , le rendement de la recristallisation R_2 et le rendement en produit purifié R_3 .
- 1.6. Expliquer ce qui se produit lorsqu'on ajoute de l'eau au milieu réactionnel juste après le chauffage.
- 1.7. Analyser la CCM obtenue. Justifier le choix d'une révélation en UV à 254 nm.
- 1.8. En utilisant la méthode de l'étalonnage interne ainsi que le chromatogramme CLHP de référence fourni, remplir le tableau fourni puis calculer la masse d'aspirine et de caféine contenu dans le comprimé de « métaspirine® ». Conclure sur le résultat obtenu.
- 1.9. Analyser le spectre RMN en attribuant chaque signal.

2. Préparation du 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne)

- 2.1. Indiquer le type de la réaction mise en jeu dans cette synthèse.
- 2.2. Sachant que le zinc a été introduit en excès, déterminer la masse théorique m_{thBen} de benzocaïne attendue.
- 2.3. Préciser l'intérêt de l'ajout de la solution saturée de chlorure de sodium ; donner le nom de cette technique.
- 2.4. Indiquer le but de l'extraction de la phase aqueuse avec l'éther diéthylique.
- 2.5. Analyser le spectre IR de la benzocaïne. Indiquer le changement principal qu'on observerait en le comparant au spectre du 4-nitrobenzoate d'éthyle.
- 2.6. Analyser qualitativement, puis quantitativement le chromatogramme obtenu en CPG, en utilisant la méthode, simplifiée pour laquelle les coefficients de réponse sont supposés égaux à 1. Déterminer la pureté (P) ainsi que le rendement corrigé (R_c).
- 2.7. Identifier les déplacements chimiques des différents protons du spectre RMN de la benzocaïne. Pour les protons aromatiques, on attend une justification par le calcul, la table d'incrémentations étant fournie.

Spectre RMN simplifié de l'acide acétylsalicylique ou aspirine



métaspirine[®]

Composition:

Acide acétylsalicylique 475 mg
(aspirine)
Caféine 25 mg
Excipient Q.S.P. un comprimé

Indications thérapeutiques:

Ce médicament contient de l'aspirine. Il est indiqué dans les maladies avec douleur et fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires et courbatures chez l'adulte.

RESERVE A L'ADULTE

Mode et voie d'administration:

Voie orale.

A conserver à l'abri de l'humidité à une température inférieure à 25°C.

LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE AVANT UTILISATION.

TENIR HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

Médicament non soumis à prescription médicale.

Médicament autorisé n° 328914.2 ou 3400932891429

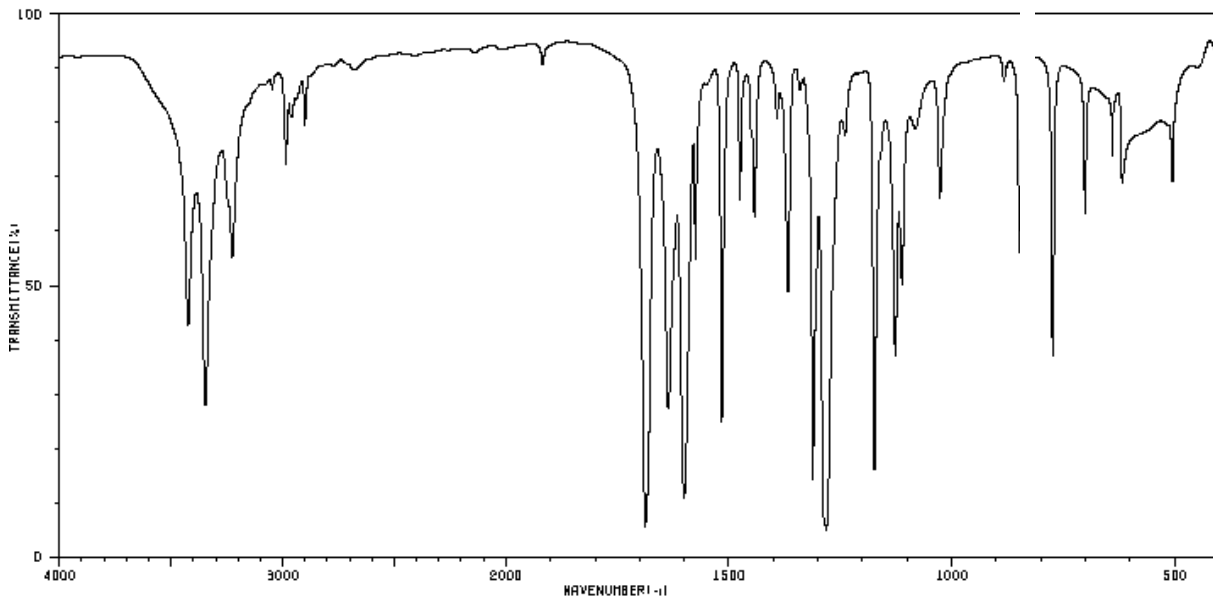


Titulaire et exploitant
Laboratoires Omega Pharma France
20 rue André Gide
92320 CHATILLON

CIP: 3289142

Spectre IR de la benzocaïne

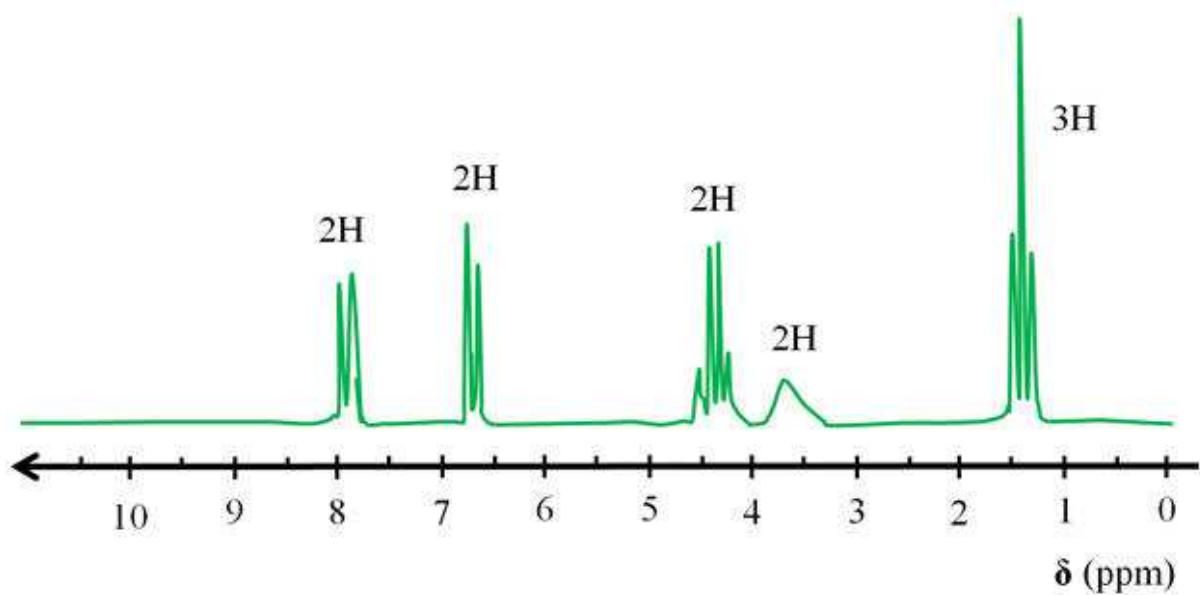
HIT-NO=1538	SCORE= ()	SDBS-NO=1531	IR-NIDA-04339 : KBR DISC
ETHYL P-AMINOBENZOATE			
C ₉ H ₁₁ NO ₂			



3424	41	2680	86	1460	74	1240	74	849	53
3346	26	1687	5	1443	60	1174	15	774	35
3225	53	1638	25	1393	77	1127	35	701	60
3047	81	1601	10	1367	47	1112	47	641	70
2986	70	1575	52	1342	81	1081	77	618	66
2956	77	1518	23	1312	13	1027	64	506	66
2900	77	1476	64	1282	4	883	84		

CCOC(=O)C1=CC=C(N)C=C1

Spectre RMN du proton de la benzocaïne



Ces spectres ont été tirés de http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

Table des nombres d'onde des vibrations d'élongation et de déformation

C_{tet} : C tétraogonal

C_{tri} : C trigonal >C=

C_{di} : C digonal -C≡

Liaison	Nature	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	Élongation	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	Élongation	3200-3600	F (large)
N-H amine primaire	Élongation	3300-3500	m (2 bandes)
N-H amine secondaire	Élongation	3300-3500	m (1 bande)
N-H amide	Élongation	3100-3500	F
C _{di} -H	Élongation	~ 3300	m ou f
C _{tri} -H	Élongation	3030-3100	m
C _{tri} -H aromatique	Élongation	3000-3100	m
C _{tet} -H	Élongation	2850-2970	F
C _{tri} -H aldéhyde	Élongation	2700-2900	m (2 bandes)
O-H acide carboxylique	Élongation	2500-3200	F à m (large)
C≡C	Élongation	2100-2260	f
C≡N nitriles	Élongation	2200-2260	F ou m
C=O anhydride	Élongation	1800-1850 1740-1790	F
C=O chlorure d'acide	Élongation	1790-1815	F
C=O ester	Élongation	1735-1750	F
C=O aldéhyde et cétone	Élongation	1700-1740 abaissement de ~ 20 à 30 cm ⁻¹ si conjugaison	F
C=O acide carboxylique	Élongation	1700-1725	F
C=O amide	Élongation	1650-1700	F
C=C	Élongation	1620-1690	m
C=C aromatique	Élongation	1450-1600	Variable (3 ou 4 bandes)
N=O (de -NO ₂) Conjugué	Élongation	1500-1550 1290-1360	F
N=N	Élongation	1400-1500	f (parfois invisible)
C=N	Élongation	1640-1690	F ou m
N-H amine ou amide	Déformation	1560-1640	F ou m
C _{tet} -H	Déformation	1430-1470	F
C _{tet} -H (CH ₃)	Déformation	1370-1390	F (2 bandes)
O-H	Déformation	1260-1410	F
P=O	Élongation	1250-1310	F
C _{tet} -O-C _{tet} (étheroxydes)	Élongation	1070-1150	F
C _{tet} -OH (alcools)	Élongation	1010-1200	
C _{tet} -O-C _{tri} (esters) C _{tri} -O-C _{tri} (anhydrides)	Élongation	1050-1300	F (1 ou 2 bandes)
C-N	Élongation	1020-1220	m
C-C	Élongation	1000-1250	F
C-F	Élongation	1000-1040	F
C _{tri} -H de -HC=CH- (E) (Z)	Déformation Déformation	960-970 670-730	F m
C _{tri} -H aromatique monosubstitué	Déformation	730-770 et 680-720	F (2 bandes)
C _{tri} -H aromatique o-disubstitué m-disubstitué p-disubstitué	Déformation Déformation Déformation	735-770 750-800 et 680-720 800-860	F F et m (2 bandes) F
C _{tri} -H aromatique 1,2,3 trisubstitué 1,2,4 trisubstitué 1,3,5 trisubstitué	Déformation Déformation Déformation	770-800 et 685-720 860-900 et 800-860 810-865 et 675-730	F et m (2 bandes) F et m (2 bandes) F et m (2 bandes)
C _{tet} -Cl	Élongation	600-800	F
C _{tet} -Br	Élongation	500-750	F

Méthode de l'étalonnage interne

On adoptera les notations suivantes :

- % : pourcentage,
- ^{réf} : relatif au chromatogramme de référence
- A : aire d'un pic du chromatogramme
- ρ : concentration massique de la solution injectée
- P : espèce à doser, ici la caféine ou l'aspirine
- EI : étalon interne, ici la phénantoïne

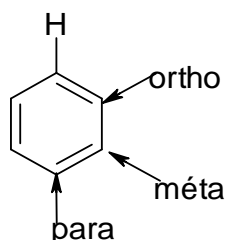
Grandeurs utilisées

REFERENCE		ECHANTILLON (comprimé)	
<i>Pourcentages surfaciques</i>	concentrations massiques	<i>Pourcentages surfaciques</i>	concentrations massiques
%A ^{réf} _{aspirine}	ρ ^{réf} _{aspirine}	%A _{aspirine}	ρ _{aspirine}
%A ^{réf} _{caféine}	ρ ^{réf} _{caféine}	%A _{caféine}	ρ _{caféine}
%A ^{réf} _{EI}	ρ ^{réf} _{EI}	%A _{EI}	ρ _{EI}

La concentration massique en produit P (caféine ou aspirine) de la solution injectée, se fait selon :

$$\rho_p = \rho_{EI} \frac{\rho_P^{réf}}{\rho_{EI}^{réf}} \cdot \frac{\% A_{EI}^{réf}}{\% A_p^{réf}} \cdot \frac{\% A_p}{\% A_{EI}}$$

Table d'incrément pour les protons aromatiques



$$\delta / \text{ppm} = 7,27 + S_{ortho} + S_{méta} + S_{para}$$

Substituant	Incrément			Substituant	Incrément		
	S _o	S _m	S _p		S _o	S _m	S _p
-CH₃	-0,19	-0,13	-0,23	-OCOCH₃	-0,23	-0,03	-0,13
-CH=CH₂	0,05	-0,04	-0,11	-NH₂	-0,75	-0,24	-0,64
-C₆H₅	0,36	0,19	0,09	-N(CH₃)₂	-0,63	-0,14	-0,64
-F	-0,27	-0,03	-0,22	-NO₂	0,95	0,21	0,35
-Cl	0,02	-0,06	-0,10	-CHO	0,57	0,21	0,28
-Br	0,20	-0,11	-0,03	-COCH₃	0,63	0,11	0,25
-I	0,39	-0,23	-0,02	-COOH	0,84	0,17	0,26
-OH	-0,53	-0,14	-0,41	-COOC₂H₅	0,73	0,09	0,20
-OCH₃	-0,46	-0,09	-0,41	-CONH₂	0,60	0,09	0,16

SPECTROSCOPIE DE RMN DU PROTON

**Domaines de déplacements chimiques des protons
des groupes M (méthyle CH₃, méthylène CH₂ et méthyne CH)
en α ou en β de groupes caractéristiques.**

type de proton	δ en ppm	type de proton	δ en ppm
M-CH ₂ R	0,8-1,6	M-C-CH ₂ R	0,9-1,6
M-C=C	1,6-2,0	M-C-C=C	1,0-1,8
M-C≡C	1,7-2,8	M-C-C≡C	1,2-1,8
M-Ph	2,2-2,8	M-C-Ph	1,1-1,8
M-F	4,2-4,8	M-C-F	1,5-2,2
M-Cl	3,0-4,0	M-C-Cl	1,5-2,0
M-Br	3,4-4,1	M-C-Br	1,8-1,9
M-I	3,1-4,2	M-C-I	1,7-2,1
M-OH et M-OR	3,2-3,6	M-C-OH et M-C-OR	1,2-1,8
M-OPh	3,8-4,6	M-C-OPh	1,3-2,0
M-O-CO-R	3,6-5,0	M-C-O-CO-R	1,3-1,8
M-O-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-O-CO-Ph	1,6-2,0
M-CHO et M-CO-R	2,1-2,6	M-C-CHO	1,1-1,7
M-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-CO-R	1,1-1,8
M-CO-OH et	1,8-2,6	M-C-CO-Ph	1,1-1,9
M-CO-OR	1,8-2,2	M-C-CO-OR	1,1-1,9
M-CO-NR ₂	2,2-3,0	M-C-CO-NR ₂	1,1-1,8
M-C≡N	2,2-3,0	M-C-C≡N	1,2-2,0
M-NH ₂ et M-NR ₂	3,0-3,6	M-C-N ⁺ R ₃	1,4-2,0
M-N ⁺ R ₃	3,0-3,8	M-C-NH-CO-R	1,1-1,9
M-NH-CO-R	4,1-4,4	M-C-NO ₂	1,6-2,5
M-NO ₂	2,1-5,1	M-C-SH et M-C-SR	1,3-1,9
M-SH et M-SR			

Domaines de déplacements chimiques de divers protons.

type de proton	δ en ppm	type de proton	δ en ppm
>C(cycle)=CH ₂	4,6	-CO-OH	8,5-13
>C=CH ₂	5,3	>C=C-OH	11-17
-C=CH-	5,1	PhH	7,2
-C=CH- (cyclique)	5,3	R-OH	0,5-5,5
R-C≡C-H	3,1	Ar-OH	4,0-7,5
Ar-H	7,0-9,0	Ar-OH (avec liaison H intramoléculaire)	5,5-12,5
>C=CH-CO-	5,9	R-NH-	0,5-3,0
-CH=C-CO-	6,8	Ar-NH	3,0-5,0
R-CHO	9,9	R-CO-NH-	5,0-8,5
Ar-CHO	9,9	CHCl ₃	7,2
H-CO-O-	8,0	H ₂ O	≈5,0
H-CO-N<	8,0		

Méthode de l'étalonnage interne

CLHP	Chromatogramme de référence (^{réf})		Chromatogramme de l'échantillon	
	$\%A_i^{réf}$	$\rho_i^{réf}$	$\%A_i$	ρ_i
aspirine				
caféine				
Etalon interne				

Dans le comprimé de métaspirine® :

$m_{aspirine} =$

$m_{caféine} =$

1. Préparation de l'acide acetylsalicylique (aspirine)

Masse de produit brut total	
Masse d'échantillon brut mis à recristalliser	
Masse d'échantillon recristallisé sec	
Masse d'échantillon brut mis à sécher	
Masse d'échantillon brut sec	
Rendement en produit brut	
Rendement de recristallisation	
Rendement en produit recristallisé	
Aspect	
$V_{eau} =$ $V_{ethanol} =$ utilisés pour la recristallisation	

2. Préparation du 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne)

Masse de produit brut	
Pureté obtenue grâce à l'analyse CPG	
Rendement corrigé	
Aspect	