



La chimie organique sans maux de tête, avec l'aspirine®

par Ostr ALBRECHT DÜNTSCH
Völkerskamp 18 - 49610 Quakenbrück

Traduit par *Françoise LAPENDRY*
Lycée Notre-Dame - 33000 Bordeaux

RÉSUMÉ

À partir de l'aspirine, on se propose de traiter l'essentiel du programme de chimie organique du lycée, en s'appuyant particulièrement sur les expériences réalisées par les élèves. L'objectif est l'explicitation de la structure de l'acide acétylsalicylique. Dans un premier temps, on extrait du mélange la substance pure, puis on établit la formule brute et enfin des éléments de structure de la molécule. L'analyse instrumentale est mise en jeu par l'utilisation de la spectroscopie IR et de la RMN du proton. Pour terminer, on donne des pistes pour la préparation de l'aspirine.

INTRODUCTION

Les consignes de sécurité et les mesures de protection de l'environnement en constante augmentation rendent la réalisation d'expériences par les élèves de plus en plus difficile, en particulier en chimie organique. À l'aide du médicament célèbre qu'est l'aspirine, nous nous proposons de montrer qu'il est possible de traiter l'essentiel des contenus et des méthodes de travail de la chimie organique du lycée, sans danger et avec un minimum de difficulté expérimentale.

Le travail sur l'aspirine devrait être particulièrement motivant pour les élèves, filles ou garçons, car il s'agit du médicament sans aucun doute le plus connu, et qui se trouve dans presque chaque armoire à pharmacie. L'aspirine est utilisée sans modification depuis plus de cent ans et se trouve être par conséquent le remède de synthèse de loin le plus ancien encore disponible sur le marché. De plus, l'aspirine fait toujours parler d'elle dans l'actualité ; en effet, à côté de son utilisation classique comme antalgique, elle est employée maintenant dans le monde entier dans la prévention de l'infarctus cardiaque. Et elle aurait probablement un effet positif sur la diminution du risque de cancer de l'intestin.

La substance végétale de départ, l'acide salicylique, attaque la muqueuse stomacale en raison de son action kératolytique, et par suite elle n'a plus d'usage thérapeutique par voie orale. Ce n'est que par un changement de structure chimique que l'on obtient le pro-

NDLR : Cet article a été publié dans le volume 53, n° 7 du 15 octobre 2000 de la revue « MNU ».

duit pharmaceutique, relativement inoffensif. L'expression simplificatrice très largement répandue « Ce qui est naturel est bon, ce qui est chimique est mauvais » peut être ici relativisée, et certains préjugés peuvent ainsi être battus en brèche.

Le thème de l'aspirine présente également les aspects positifs suivants pour son utilisation en cours :

- ◆ Le produit n'est pas toxique. Aucune vapeur gênante n'est produite au cours des expériences proposées. Du point de vue de la sécurité dans les manipulations, c'est très intéressant. Presque toutes les expériences sont réalisables en travaux pratiques. Un trop petit nombre de hottes dans les salles ne constitue pas un problème dans ce cas.
- ◆ On peut se procurer le médicament facilement (sans ordonnance) et il est bon marché.
- ◆ L'aspirine ne contient qu'une substance active. La séparation de l'aspirine et de l'excipient peut être réalisée sans problème par les élèves.
- ◆ La structure moléculaire du produit actif est vraiment simple et claire. Le thème est en lien avec les contenus du programme.

1. PARTIE PRATIQUE

En premier lieu, on extrait du mélange la substance pure, l'acide acétylsalicylique (AAS), ensuite on en détermine la structure grâce aux réactions chimiques.

Expérience 1 : Recherche sur la solubilité de l'aspirine

◆ Mode opératoire

Deux comprimés d'aspirine sont réduits en poudre fine dans un mortier. Chaque groupe d'élèves dispose de trois tubes à essais. Dans chaque tube, on introduit une pointe de spatule de poudre. Dans le premier tube, on verse de l'eau distillée, dans le deuxième de l'éthanol (absolu si possible), et dans le troisième de l'éther de pétrole (température d'ébullition : 50 °C-70 °C).

◆ Résultats

L'aspirine se dissout modérément dans l'eau, bien dans l'éthanol, elle est pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole. Des troubles sont inévitables à cause de l'excipient, mais les différences de solubilité se repèrent nettement.

Indications sur la solubilité [1] : une partie d'aspirine (AAS) se dissout dans environ 300 parties d'eau à 25 °C, dans 5 parties d'éthanol, dans 17 parties de chloroforme et dans 10-15 parties de diéthyléther (éthoxyéthyle). Aucune donnée n'est fournie sur la solubilité de l'AAS dans l'éther de pétrole.

À chaud, l'aspirine se dissout aussi de façon notable dans l'eau, alors qu'elle est pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole. On peut en déduire que l'aspirine possède des groupes polaires et des groupes non polaires. Si l'on prend en compte leur électro-négativité, des atomes d'oxygène, d'halogène ou d'azote peuvent être responsables de la

polarité des groupes. Maintenant que l'on a un solvant convenable avec l'éthanol, on peut séparer la substance active de l'excipient. Il est possible aussi d'utiliser de l'alcool à brûler comme solvant.

Expérience 2 : Extraction de l'aspirine pure à partir des comprimés d'aspirine

◆ Mode opératoire

Dans un petit bécher, on introduit un comprimé réduit en poudre et on le dissout à froid dans 10 mL d'éthanol. On filtre la solution sur un papier filtre pesé au préalable. Le résidu est lavé plusieurs fois à l'éthanol, puis on porte le filtre avec le résidu à l'étuve à 70 °C environ, pendant une journée, et l'on détermine ensuite la masse du résidu.

◆ Résultat

En manipulant avec soin, on obtient pratiquement 500 mg de substance active dans le filtrat et 100 mg de résidu sur le filtre, c'est l'excipient que l'on peut identifier comme de l'amidon grâce à l'eau iodée.

Expérience 3 : Détermination du pH de la solution d'acide acétylsalicylique

◆ Mode opératoire

Dans deux petits béchers, on dissout dans la même quantité d'eau distillée à chaque fois un comprimé d'aspirine (solution saturée à froid) et on filtre ensuite. L'un des échantillons est porté à ébullition environ trois minutes ; pour obtenir des résultats comparables il faut remplacer l'eau vaporisée par le même volume d'eau distillée, et ensuite on mesure le pH au pH-mètre. Un papier indicateur de pH adapté donne aussi des résultats corrects.

◆ Résultat

La solution saturée à froid a un pH voisin de 3, celui de la solution portée à ébullition est de 2,3 environ.

L'aspirine n'est donc apparemment pas stable ; les produits de la réaction qui a eu lieu à la chaleur possèdent une acidité nettement plus élevée. Interprétation : l'acide salicylique (cf. figure 1 ci-après) a une acidité plus élevée en raison de la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires. pKa des différents acides :

$$\text{ASS} = 3,5 \quad ; \quad \text{acide salicylique} = 2,98 \quad ; \quad \text{acide acétique} = 4,76$$

Expérience 4 : Hydrolyse de l'acide acétylsalicylique et réaction colorée avec la solution de chlorure de fer III

a) Hydrolyse

On ajoute aux deux solutions de l'expérience 3 un peu de solution de chlorure de fer II à 0,1 % en masse. La solution saturée à froid ne réagit pas alors que dans la solution portée à l'ébullition on observe nettement l'apparition d'une coloration violette.

L'acide salicylique forme avec les ions fer II un complexe chélaté dans lequel l'ion

Fe^{3+} occupe la position centrale (cf. figure 2).

Avec l'acide acétylsalicylique il ne peut se former de complexe à cause du groupe fonctionnel ester. On peut profiter ici de l'occasion pour faire une courte digression à propos de complexes métalliques de structures comparables comme la chlorophylle ou l'hémoglobine.

b) Réaction colorée

Si l'on prélève à la pipette un échantillon toutes les trente secondes pendant le chauffage de la solution portée à ébullition, qu'on le dépose à chaque fois dans une coupelle d'une plaque à coupelles, il est possible de suivre l'évolution de la réaction grâce au changement de couleur lors de l'addition d'une goutte de solution de chlorure de fer III.

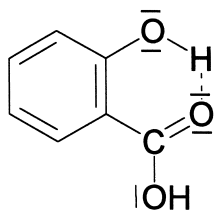


Figure 1 : Structure cyclique de l'acide acétylsalicylique.

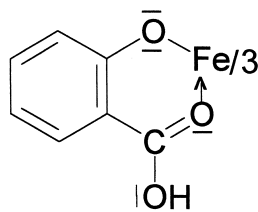


Figure 2 : Schéma du complexe chélaté de l'acide salicylique avec l'ion fer III [2, p. 553].

Expérience 5 : Mise en évidence de l'acide acétique

◆ Mode opératoire

Une pointe de spatule d'acide acétylsalicylique est introduite dans un petit bécher avec environ 5 mL de solution de soude à 3 mol/L et portée à ébullition en agitant pendant environ trois minutes. Après refroidissement, on acidifie la solution avec de l'acide sulfurique pas trop concentré.

◆ Résultat

Une odeur caractéristique d'acide acétique se dégage. Le précipité blanc peut être identifié comme étant de l'acide salicylique grâce au chlorure de fer III (cf. plus haut).

Expérience 6 : Analyse élémentaire qualitative de l'acide acétylsalicylique

a) Mise en évidence du carbone et de l'hydrogène par oxydation avec l'oxyde de cuivre II

◆ Mode opératoire

Une pointe de spatule d'acide acétylsalicylique séché au préalable est mélangée dans un tube à essais avec une quantité double de poudre de CuO . On place sur le tube à essais un bouchon avec un tube à dégagement coudé dont l'autre extrémité trempe dans un bécher d'eau de chaux. On chauffe alors doucement le tube à essais.

◆ Résultat

Dans la partie supérieure du tube à essais on observe des gouttes d'eau (mise en

évidence : papier au chlorure de cobalt) et un trouble blanc apparaît dans l'eau de chaux. On a ainsi montré la présence d'hydrogène et de carbone dans l'acide acétylsalicylique.

b) Mise en évidence d'autres éléments

En raison de la polarité de la molécule (*cf.* expérience 1), des atomes électronégatifs doivent aussi être présents. Les tests menés sur les échantillons pour rechercher les halogènes, l'azote et le soufre donnent certes des résultats négatifs, mais ils doivent être réalisés malgré tout, d'une part pour montrer la méthode employée, d'autre part pour écarter ces éléments de façon certaine. Les réactions de mise en évidence doivent être conduites sous la hotte.

◆ Mise en évidence des halogènes

Un fil de cuivre (pas trop mince) est porté au rouge, puis trempé dans la solution et porté de nouveau dans la flamme du bec Bunsen. Une flamme colorée en bleu-vert indique la présence d'halogènes (test de Beilstein).

◆ Mise en évidence de l'azote

La substance additionnée de carbonate de sodium est chauffée fortement dans un tube. Les vapeurs d'ammoniac qui se dégagent sont mises en évidence par le bleuissement d'un papier indicateur.

◆ Mise en évidence du soufre

Un petit échantillon de la substance à tester est chauffé sur une lame d'argent. Une coloration noire de celle-ci (sulfure d'argent) montre la présence de soufre.

Comme les éléments ci-dessus ne sont pas mis en évidence dans l'acide acétylsalicylique, la polarité ne peut être due qu'à la présence d'oxygène. Celui-ci est donc indirectement mis en évidence.

Expérience 7 : Détermination quantitative du carbone dans l'acide acétylsalicylique

◆ Mode opératoire

Dans un tube à essais taré à vide et très résistant à la chaleur, on introduit de 35 à 40 mg d'acide acétylsalicylique mélangé par agitation à 2 g de poudre fine d'oxyde de cuivre II. Le mélange est ensuite recouvert par la même quantité (2 g) de poudre d'oxyde de cuivre II. Pour finir, on remplit le tube avec de l'oxyde de cuivre (sous forme de granulés ou de fils fins) et on termine avec une couche de laine de verre pour protéger le bouchon de la chaleur (*cf.* figure 3). Le tube à essais est relié à une seringue graduée. Avant de chauffer le mélange, on vérifie l'étanchéité du montage en tirant sur le piston.

Le tube à essais est d'abord chauffé dans sa partie médiane, jusqu'à incandescence de l'oxyde de cuivre II, et seulement ensuite on peut chauffer à flamme réduite le fond du tube. Pendant la durée du chauffage, le tube sera tourné progressivement pour éviter toute surpression. En fin de réaction, on porte de nouveau le tube à l'incandescence jusqu'à ce qu'un volume constant soit indiqué sur la seringue.

Pendant tout le chauffage il faut veiller à ce que le bouchon ne soit pas soumis à une trop forte chaleur. Après refroidissement on relève le volume sur la seringue. L'équilibre de pression peut être vérifié si l'on a placé un manomètre comme l'indique la figure 3, mais à mon avis on peut s'en passer, le résultat est tout aussi exploitable.

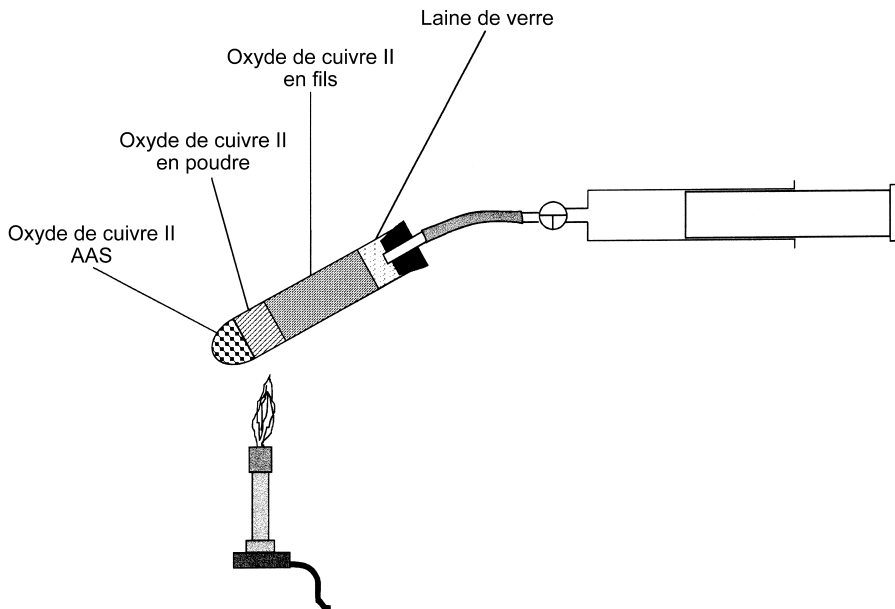


Figure 3 : Schéma de l'expérience 7.

♦ Résultat et exploitation (exemple de calcul)

- Masse d'acide acétylsalicylique = 40 mg ;
- volume de dioxyde de carbone (saturé de vapeur d'eau) = 48,2 mL.

Selon l'équation de réaction : $C + 2 \text{CuO} \rightarrow \text{CO}_2 + 2 \text{Cu}$, une mole de carbone correspond à une mole de dioxyde de carbone.

$$\frac{m_c}{48,2 \text{ mL}} = \frac{12 \text{ mg}}{24 \text{ mL}}$$

d'où :

$$m_c = 24,1 \text{ mg}$$

$$\text{Le pourcentage de carbone } w = \frac{24,1 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} = 60 \%$$

Si l'on veut obtenir des valeurs plus exactes, il faut tenir compte de la pression partielle de la vapeur d'eau, les valeurs correspondantes se trouvent dans les tables usuelles. Ensuite on peut ramener le tout aux conditions normales ; mais l'écart qui résulte de la simplification n'a que peu d'influence sur la valeur du résultat. Malgré tout, il est indispensable d'introduire ici une évaluation des erreurs.

Expérience 8 : Détermination de la masse molaire de l'acide acétylsalicylique par analyse quantitative (dosage)

◆ Mode opératoire

Un comprimé d'aspirine (ou bien 500 mg d'acide acétylsalicylique) placé dans un bécher est dissous dans un mélange eau/éthanol. La solution obtenue est dosée par une solution de soude à une mol/L. Comme indicateur coloré on peut utiliser par exemple le tournesol, mais la détermination du saut de pH à l'aide d'un pH-mètre est plus exacte.

◆ Résultat et interprétation

Le point d'équivalence est obtenu pour 27,7 mL de solution de soude. Comme le montre la courbe de dosage, l'acide acétylsalicylique est un monoacide.

$$\begin{aligned} n(\text{H}^+) &= c(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH}_{\text{eq}}) \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 27,7 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 27,7 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$M(\text{AAS}) = \frac{500 \text{ mg}}{2,77 \text{ mmol}} = 180,5 \text{ g/mol}$$

(en théorie : $M(\text{AAS}) = 180 \text{ g/mol}$).

2. RECHERCHE DE LA FORMULE BRUTE ET D'ÉLÉMENTS DE STRUCTURE

L'aspirine se compose des éléments C, H et O. Le carbone représente 60 %, et 60 % de 180 g donnent 108 g. Par conséquent il y a neuf atomes de carbone dans une molécule. Dans les 72 g restants il doit y avoir quatre atomes d'oxygène, sinon on ne peut pas placer les atomes d'hydrogène. La formule brute est donc $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$.

Le composé doit être fortement insaturé (peu d'atomes d'hydrogène) mais il ne montre pas de réaction d'addition (l'eau de brome n'est pas décolorée). Il doit donc s'agir d'un système aromatique. Le caractère acide indique la présence d'un groupe carboxylique, la réaction d'hydrolyse permet de reconnaître un ester.

La position ortho des groupes fonctionnels ne peut pas être directement déduite des résultats expérimentaux. Si l'on examine les différentes constitutions théoriquement possibles du produit formé lors de la saponification (expérience 5) la position ortho est cependant la plus probable. Si les groupes fonctionnels sont en position ortho de l'AAS, alors le produit de la saponification (l'acide salicylique) a lui aussi la configuration ortho, et c'est ainsi que la réaction colorée avec le chlorure de fer III (expérience 4) se laisse le mieux comprendre. Ainsi se trouve expliquée la structure chimique de l'acide acétylsalicylique.

3. MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES

L'analyse instrumentale en doit pas non plus être absente de l'enseignement secon-

daire. Pour une analyse plus précise de la structure moléculaire, on fait appel aux spectres IR (cf. figures 4 et 5) et RMN du proton (cf. figures 6 et 7). Pour ce travail, on compare les spectres de l'acide salicylique et de l'acide acétylsalicylique [1].

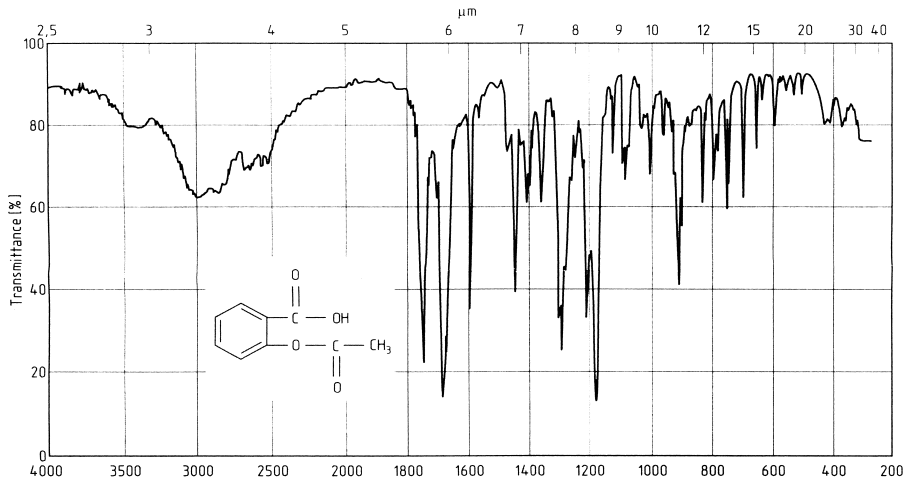


Figure 4 : Spectre IR de l'AAS [9].

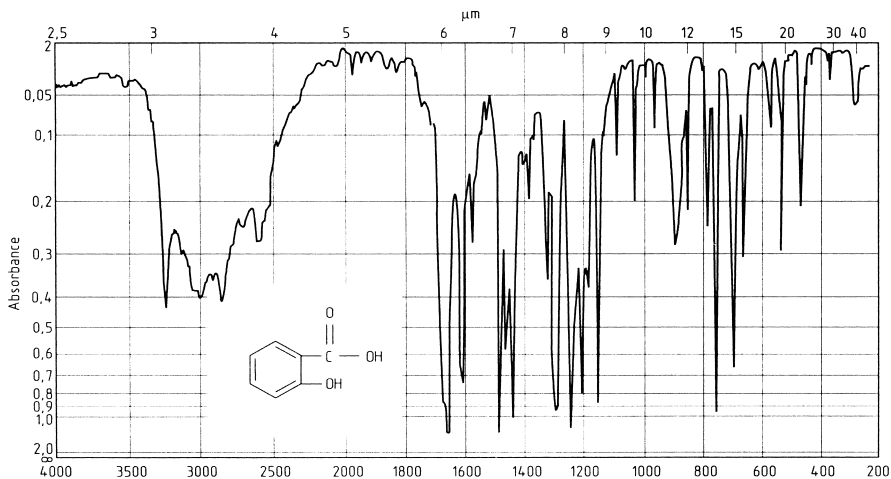


Figure 5 : Spectre IR de l'acide salicylique [10].

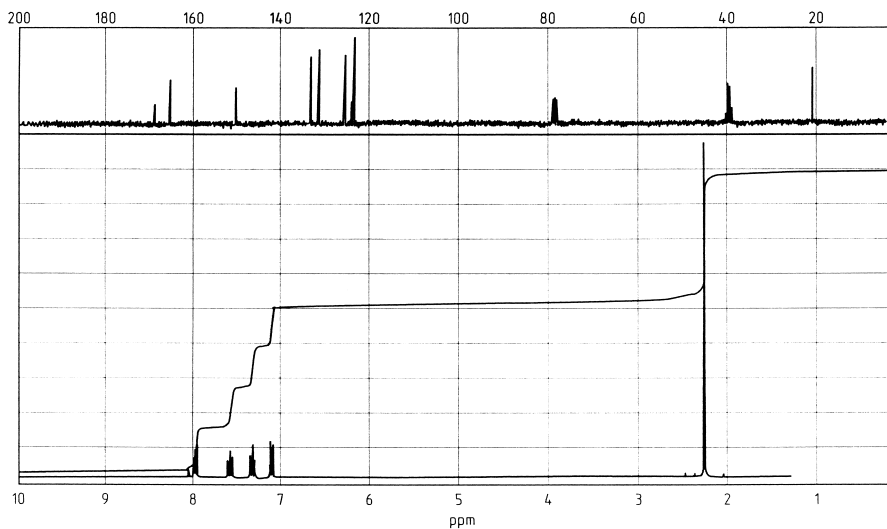


Figure 6 : Spectre RMN du proton de l'AAS [11].

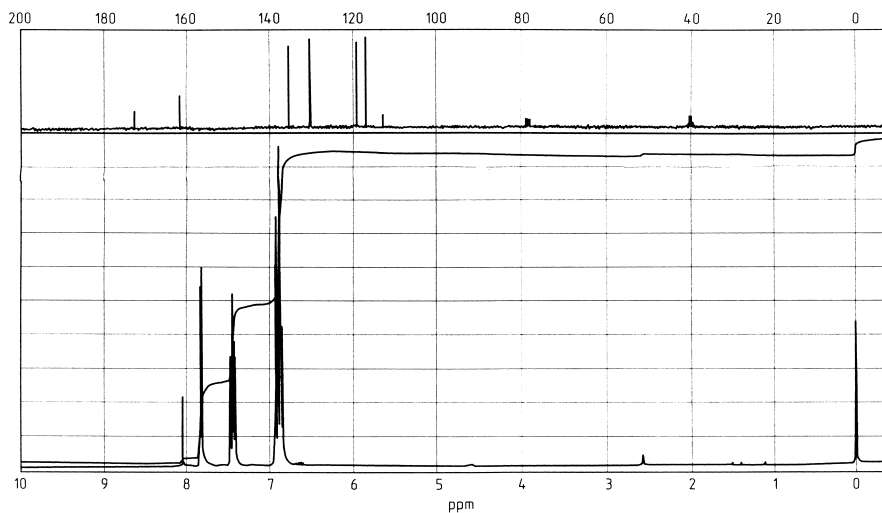


Figure 7 : Spectre RMN du proton de l'acide salicylique.

Les spectres sont exploités à l'aide des tables de déplacements chimiques (cf. tableau 1).

Longueur d'onde λ (μm)	Groupe	Signal δ (ppm)	Groupe
3,08	- OH	8,20 - 7,25	Ar-H
3,4 - 4,0	Acide carboxylique (plusieurs bandes étroites)	7,25 - 6,80	Ar-OH
5,71	C = O (Ester)	3,6 - 4,0	Ar-OCH ₃
6,00	C = O (Acide)	2,70 - 2,00	- COCH ₃
6,25	Noyau aromatique	1,0 - 0,8	R-CH ₃
8,05	Ar-OH	0,0	TMS
Au-delà de 7,0	Domaine fingerprint	Au-delà de 10,0	Ar-COOH

Principales bandes spectrales IR
(seuls les maxima sont indiqués)

Déplacement chimique des groupes
fonctionnels en RMN du proton.

Tableau 1

Les diagrammes IR peuvent aussi être photocopiés sur des transparents pour rétro-projecteur et superposés, afin de rechercher les similitudes ou les différences.

Dans les spectres RMN, le couplage spin-spin produit un multiplet très compliqué en raison de l'asymétrie sur le cycle. Avec une résolution plus fine on reconnaît quatre signaux (deux doublets, deux triplets). Pour une analyse plus précise, on peut faire la comparaison avec le spectre de l'acide 4-acétoxybenzoïque (cf. figure 8 ci-contre). En raison de la symétrie, on observe maintenant seulement deux doublets. Les atomes d'hydrogène en position ortho par rapport au groupe carboxylique donnent un signal à 8,14 ppm, ceux qui sont en méta réagissent à 7,19 ppm ([4], p. 116).

4. EXPÉRIENCES COMPLÉMENTAIRES POSSIBLES

Expérience 9 : CCM de l'acide acétylsalicylique et de l'acide salicylique
(cf. [5-6], p. 35 et 152)

◆ Produits

- Adsorbant = gel de silice 60F254 (séché à l'air) ;
- Éluant = pentane/acide acétique (dans le rapport 8/2) ;
- conviennent également : chlorure de méthylène/acétone/acide formique (90/5/5) ou acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque concentré (80/19/1).

◆ Description rapide

Une pointe de spatule de chacun des constituants à étudier est dissoute dans 4 mL de méthanol, puis on dépose sur la plaque un peu de chaque solution avec un capillaire. Il est recommandé de laisser la plaque à l'air quinze minutes avant utilisation, afin de

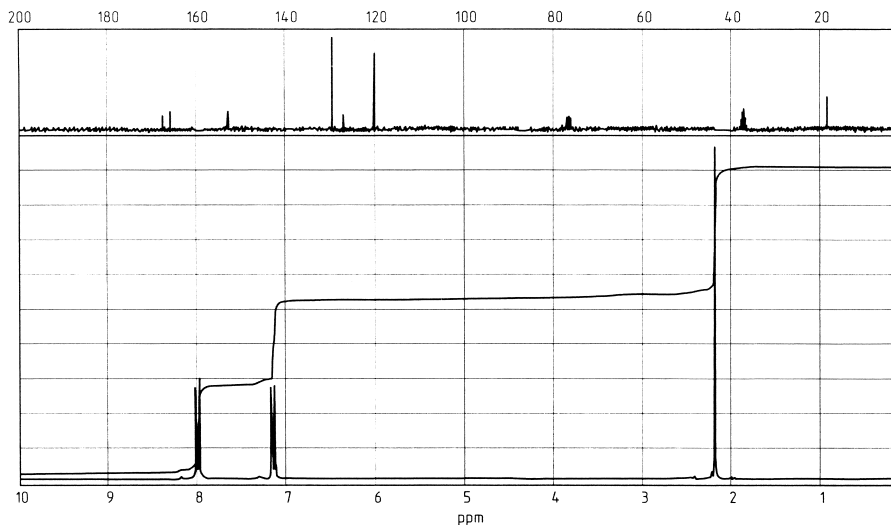


Figure 8 : Spectre RMN du proton de l'acide 4-acétoxybenzoïque.

l'activer. Pour saturer la cuve, placer sur les parois un papier filtre imbibé d'éluant.

La révélation se fait sous UV. La mise en évidence à l'aide d'une pulvérisation d'une solution à 1 % en masse de chlorure de fer III comme révélateur est élégante, et en lien avec l'expérience 4. La tache d'acide salicylique est immédiatement reconnaissable à sa couleur violette. Si l'on passe rapidement la plaque dans la flamme du bec Bunsen, ou si on la chauffe au sèche-cheveux, la tache d'AAS se colore aussi en violet à cause de l'hydrolyse. Valeurs des rapports frontaux R_f :

- Pentane/acide acétique : acide salicylique = 0,45 ; AAS = 0,25
- Chlorure de méthylène/acétone/acide formique : acide salicylique = 0,42 ; AAS = 0,33
- Acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque conc. : acide salicylique = 0,20 ; AAS = 0,05

Dans l'aspirine ancienne, on peut mettre nettement en évidence par chromatographie la présence conjointe d'AAS et d'acide salicylique, et approcher ainsi la signification de la date de péremption pour les médicaments.

Après l'analyse, il faudrait réaliser une synthèse de l'AAS. On peut utiliser l'acide salicylique et l'anhydride acétique comme réactifs. Des indications pratiques sont données dans la bibliographie, en [7], p. 6 et suivantes, ou en [8].

Le rendement dépend essentiellement d'un travail soigné. Des opérations finales de purification (recristallisation) et une recherche de la pureté par détermination du point de fusion donnent un bon aperçu des méthodes de la chimie de synthèse.

Lors de la fabrication de l'aspirine, l'acide salicylique intervient par son groupe fonctionnel alcool, mais on peut aussi l'employer pour sa fonction acide carboxylique.

Expérience 10 : Préparation de l'ester méthylique de l'acide salicylique♦ Description rapide

On mélange dans un tube à essais 2 mL de méthanol avec une pointe de spatule d'acide salicylique, puis on ajoute 2 mL d'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté doucement à l'ébullition. On introduit le contenu du tube à essais dans un verre d'eau froide. L'ester (essence de Wintergreen) est reconnaissable à son odeur caractéristique et agréable.

Dans la mesure où on dispose du temps nécessaire, on peut aussi extraire l'acide salicylique de l'écorce de saule. On fait ainsi appel à l'ancienne méthode d'obtention de la matière première pour la préparation de l'aspirine.

CONCLUSION

D'autres thèmes peuvent être abordés, éventuellement sous forme d'exposés. Voici quelques suggestions :

- découverte de l'aspirine et historique des méthodes de synthèse ;
- histoire d'un médicament depuis l'idée jusqu'à la mise sur le marché ;
- propriétés pharmacologiques de l'aspirine ;
- préparation industrielle de l'acide salicylique.

Autour du thème de l'aspirine, toute la chimie aromatique peut être traitée. À partir de la réaction colorée avec le chlorure de fer III on peut parler de la chimie des colorants. À l'occasion de la réaction 8, il est possible de revoir la technique des dosages ou la théorie acido-basique.

BIBLIOGRAPHIE***Dans l'article original***

- [1] Kommentar zum DAB 10. 2. Lfg. (1993) u. 5. Lfg. (1995).
- [2] BEYER H., WALTER W. Lehrbuch der Organischen Chemie. - Stuttgart : Hirzel 1991.
- [3] Liebenow : Aspirin - Projekte Chemie, Phywe Schriftenreihe (1980) 65 ff.
- [4] Hesse, Meier, Zeeh : Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. - Stuttgart : Thieme 1987.
- [5] DC-Atlas 1. Lfg. (1991).
- [6] Pachaly : Dünnschichtchromatographie in der Apotheke - 1982.
- [7] FLÖRKE U., WOLFF R. Kursthemen Chemie, Bd. 3. - Bonn : Dümmler.
- [8] LATZEL G. Synthese eines Arzneistoffes. - Praxis (Chemie) 34 (1985) Nr. 6, S. 9 ff.
- [9] Sadtler Research Laboratories Inc. : Standard Grating Spectra (1974) Spectrum No. 32501 K.

- [10] Sadtler Research Laboratories Inc. : Standard Grating Spectra (1974) Spectrum No. 328 K.
- [11] PUCHERT C. J., BEHNKE J. The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra. - Ed. 1, Vol. 2 (1993) Spectrum No. 1293 B.
- [12] PUCHERT C. J., BEHNKE J. The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra. - Ed. 1, Vol. 2 (1993) Spectrum No. 1065 C.

Dans le Bulletin de l'Union des Physiciens

- ◆ GENEVIÈVE M., GREZIT M. Dosage de l'acide acétylsalicylique contenu dans un cachet d'aspirine. *Bull. Un. Phys.*, mai 1986, vol. 80, n° 684, p. 851-852.
- ◆ QUENTIN J. Dosage de l'acide acétylsalicylique : l'aspirine. *Bull. Un. Phys.*, juillet-août-septembre 1995, vol. 89, n° 776, p. 1329-1342.
- ◆ RABALLAND C., DUBOIS P. Exemples de modélisation en travaux pratiques (TP). *Bull. Un. Phys.*, décembre 1995, vol. 89, n° 779, p. 1947-1974.