

Profielwerkstuk Anders Aspirine



Profielwerkstuk door een scholier

6585 woorden

3 jaar geleden



7 keer beoordeeld

Vak

Anders

Natuur en Techniek
Natuur en Gezondheid
W.P.A. Jörning
Scheikunde
16 februari 2016

Inhoud

[Samenvatting. 4](#)

[Van wilgenbladeren tot aspirine. 4](#)

Het effect van aspirine op het lichaam..	4
Inhoud van het huidige tablet	5
Synthese acetylsalicylzuur	5
Bereiding acetylsalicylzuur	5
Analyse van het product	5
Salicylzuur aantonen.	5
Inleiding.	6
1. Van wilgenbladeren tot aspirine.	7
1.1 Primitieve vorm van aspirine.	7
1.1.1 Ontdekking van de pijnstillende kwaliteiten.	7
1.1.2 Isoleren van de werkzame stoffen.	8
1.2 Aspirine van tegenwoordig.	9
1.2.1 Uitvinding van aspirine.	9
1.2.2 Verschil aspirine en paracetamol	9
2. Het effect van aspirine op het lichaam..	10
2.1 Het gebruik van acetylsalicylzuur	10
2.1.1 Acetylsalicylzuur	10
2.1.2 Syndroom van Reye.	10
2.2 De werking van acetylsalicylzuur	11
2.2.1 Pijnstillend.	11
2.2.2 Koortsverlagend.	11
2.2.3 Ontstekingsremmend.	11
2.2.4 Bloedverdunnend.	12
2.3 Bijwerkingen.	12
2.3.1 Maagklachten.	12
2.3.2 Zwangerschap en borstvoeding.	12
3. De inhoud van het huidige tablet	14
3.1 Het normale tablet	14
3.1.1 Vulmiddelen in een normaal aspirinetablet	14

[3.2 Tabletten met toegevoegde hulpstoffen. 14](#)

[3.2.1 Aspirin C.. 14](#)

[3.2.2 ACCod. 15](#)

[4. Synthese acetylsalicylzuur 16](#)

[4.1 Bereiding acetylsalicylzuur 16](#)

[4.1.1 Benodigdheden. 16](#)

[4.1.2 Werkwijze. 17](#)

[4.1.3 Waarnemingen. 17](#)

[4.1.4 Berekeningen. 18](#)

[4.1.5 Conclusie. 20](#)

[4.2 Analyse van het product 21](#)

[4.2.1 Benodigdheden. 22](#)

[4.2.2 Werkwijze. 23](#)

[4.2.3 Berekeningen. 23](#)

[4.2.4 Waarnemingen. 24](#)

[4.2.5 Conclusie. 24](#)

[4.3 Salicylzuur aantonen. 25](#)

[4.3.1 Benodigdheden. 25](#)

[4.3.2 Werkwijze. 25](#)

[4.3.3 Waarnemingen. 25](#)

[4.3.4 Conclusie. 26](#)

[Nabeschouwing. 27](#)

[Bijlage I. Bayer®.. I](#)

[Bijlage II. Logboeken. II](#)

[Logboek. II](#)

[Logboek. III](#)

Samenvatting

Van wilgenbladeren tot aspirine

In de twintigste eeuw voor Christus werd door de Assyriërs en Egyptenaren het wilgenblad gebruikt tegen pijn en ontstekingen. Duizend jaar later maakte Hippocrates een drankje uit de wilgenboom, dit werkte tegen pijn en koorts. Pas in de middeleeuwen komen we het drankje opnieuw tegen, gebruikt voor de volksgeneeskunst. In de zeventiende eeuw ging men in Europa de wilgenbast onderzoeken en vond hier een goed geneesmiddel tegen koorts, wel had dit nare bijwerkingen.

In 1829 lukte het om salicine te isoleren uit wilgenbast extract, later werd salicylzuur gebruikt als werkzame stof. Om bijwerkingen te verminderen, ging men op zoek naar een variant door de stof te acetyleren, maar deze bleek onstabiel en onzuiver. Deze uitvinding, aspirine, werd doorontwikkeld door Bayer®.

Tegenwoordig wordt aspirine vooral toegepast als bloedverdunner of ontstekingsremmer.

Het effect van aspirine op het lichaam

De werkzame stof van aspirine, acetylsalicylzuur, stilt pijn, verlaagt koorts, remt ontstekingen en voorkomt het samenklonteren van bloed.

Bij pijn komt prostaglandine vrij in het lichaam. Bij de productie van prostaglandine is het enzym cyclooxygenase (COX) belangrijk. Dit zorgt voor koorts, vaatverwijding en pijn. Acetylsalicylzuur remt de aanmaak van COX, hierdoor wordt er minder prostaglandine gemaakt. Dit vermindert de afgifte van pijnsignalen aan de hersenen en zal ook koorts verlagen.

COX zorgt ervoor dat prostaglandine gevormd wordt, wat ontstekingsreacties geeft. Door acetylsalicylzuur wordt de vorming van prostaglandine geremd, het werkt dus ontstekingsremmend.

Een andere eigenschap van acetylsalicylzuur is dat bloedplaatjes minder makkelijk aan elkaar plakken, waardoor minder snel een trombose kan ontstaan.

Een nare bijwerking van acetylsalicylzuur is dat maagklachten kunnen ontstaan, doordat het de aanmaak van prostaglandine remt. Prostaglandine beschermt de maagwand namelijk tegen de zure maaginhoud.

Tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode wordt het gebruik van aspirine afgeraden, want het is schadelijk voor de moeder en het kind. Kinderen die griep of waterpokken hebben, wordt afgeraden aspirine te slikken, want hierdoor kunnen ze hersenbeschadiging of het syndroom van Reye krijgen.

Inhoud van het huidige tablet

De hoeveelheid acetylsalicylzuur in een aspirine tablet is te klein om normaal te kunnen vastpakken, daarom worden er vulmiddelen gebruikt. Deze stoffen heeft het lichaam niet nodig, ze moeten dus gemakkelijk af te breken zijn en geen schadelijke effecten hebben. In een aspirine tablet worden maïszetmeel en cellulosepoeder als vulmiddel gebruikt.

Er zijn varianten van aspirine, zoals Aspirin C en ACCod.

Synthese acetylsalicylzuur

Bereiding acetylsalicylzuur

We hebben salicylzuur met ethaanzuuranhydride laten reageren, waardoor acetylsalicylzuur ontstond. Dit vormde zich als kristallen, die wij vervolgens hebben gewassen. Dit hebben we twee keer gedaan: het eerste practicum met de beschreven hoeveelheid reagerende stoffen en het tweede practicum met de hoeveelheid vermenigvuldigd met vijf. Wij hebben alleen het rendement (45%) en de atoomeconomie (18,47%) van practicum 2 kunnen berekenen. Deze waarden zijn erg laag, dit zou kunnen komen doordat het filter gescheurd is tijdens het wassen van de kristallen.

Analyse van het product

Door middel van chromatografie hebben wij onderzocht of onze producten acetylsalicylzuur bevatten. Wij hebben zuiver salicylzuur en zuiver acetylsalicylzuur vergeleken met het product dat wij hebben gemaakt. De loopvloeistof die is gebruikt is hexaan-ethylacetaat-azijnzuur, omdat acetylsalicylzuur een combinatie is van apolaire en polaire stoffen is. Hieruit bleek dat alle stoffen slecht aan de platen hechten en goed met de vloeistof meelopen, dit geldt met name voor salicylzuur.

Salicylzuur aantonen

FeCl_3 -oplossing is een indicator om salicylzuur aan te tonen. Wij hebben vier verschillende reageerbuisjes gevuld met 1 mL van deze oplossing en hieraan per buisje één kristal toegevoegd: één kristal salicylzuur, één kristal acetylsalicylzuur, één kristal van practicum 1 en één kristal van practicum 2. Het acetylsalicylzuur bleef geel, het salicylzuur werd paars en onze gemaakte producten kleurden bruin. Onze producten zijn niet zuiver, want dan hadden ze geel moeten blijven.

Inleiding

Op de eerste centrale werkdag kregen wij de vraag van dhr. W.P.A. Jörning wat het onderwerp voor ons profielwerkstuk zou worden. Toen we hier over na gingen denken tijdens deze dag, kwamen wij er al snel achter dat aspirine ons interessant leek. Er was genoeg documentatie over dit onderwerp; wij hebben veel informatie gevonden op de websites www.aspirine.nl en www.apotheek.nl. Verder hebben we gebruik gemaakt van het artikel "Chemie",

dat in augustus 1991 in Chemische Feitelikheden heeft gestaan en het boek “Chemie” voor VWO 5, waar wij de practica van uitgevoerd hebben. Wij vonden het erg leuk dat aspirine raakvlakken heeft met zowel biologie als scheikunde.

In **hoofdstuk 1** van dit profielwerkstuk wordt uitgelegd wie de ontdekker is van dit magische product, waar de werkzame stof, acetylsalicylzuur, vandaan komt, hoe lang acetylsalicylzuur al wordt gebruikt en dat aspirine voor het eerst geproduceerd is door Bayer®. Ook wordt er uitgelegd waarom er geen aspirine meer wordt gegeven als pijnstiller, maar paracetamol. In **hoofdstuk 2** wordt uitgelegd wat de werking van een aspirinetablet is: men gebruikt het voornamelijk omdat het de koorts laat dalen, maar helaas heeft aspirine een aantal bijwerkingen. Zo is het bloedverdunnend, veroorzaakt het maagklachten en heeft het effect op de foetus als een moeder aspirine slikt tijdens de zwangerschap. In **hoofdstuk 3** staat welke varianten er van aspirine zijn en welke vulmiddelen er in dit tablet worden gestopt, want slechts een klein gedeelte van het tablet bevat acetylsalicylzuur. In **hoofdstuk 4**, het laatste hoofdstuk, staat beschreven hoe wij acetylsalicylzuur hebben gemaakt.

Wij bedanken dhr. J.P.C. van Etten voor de hulp tijdens de practica en voor de uitleg die hij hierbij gaf. Daarnaast bedanken we dhr. H.J.J. Noordam voor de hulp die hij heeft gegeven tijdens de tweede centrale profielwerkstukdag. Ten slotte bedanken wij dhr. W.P.A. Jörning, onze profielwerkstukbegeleider, voor de tussentijdse feedback op ons werkstuk en de hulp en uitleg die hij gaf tijdens de practica.

1. Van wilgenbladeren tot aspirine

1.1 Primitieve vorm van aspirine

De naam aspirine is afkomstig van de plant *Spinraea Ulmaria*. In de etherische olie die uit deze plant bereid werd, had men in 1839 voor het eerst salicylzuur gevonden. De “a” van aspirine, is van het woord acetyl afkomstig.

1.1.1 Ontdekking van de pijnstillende kwaliteiten



Figuur 2 structuurformule salicine

Figuur 1 mirtebladeren

✖ Rond de twintigste eeuw voor Christus gebruikten de Assyriërs wilgenbladeren om pijnlijke gewrichten te behandelen. Geschriften van rond de vijftiende eeuw voor Christus tonen aan dat ook de [Egyptenaren](#) een brouwsel van wilgenbladeren gebruikten tegen pijn en ontstekingen. Ook staat in deze geschriften dat men kauwde op gedroogde mirtebladeren (fig. 1) tegen rugpijn en reumatische pijn^[1]. Duizend jaar later maakte Hippocrates een drankje uit de wilgenboom dat werkte tegen pijn en koorts. In de wilgenbast zit namelijk salicine (fig. 2), dit werd gebruikt als pijnbestrijder. Hierna verdween dit drankje uit de geschriften. Het drankje werd in de middeleeuwen gebruikt voor de volksgeneeskunst^[2].



Figuur 3 structuurformule kinine

In de zeventiende eeuw maakten Spaanse veroveraars in Zuid-Amerika gebruik van kinine (fig. 3) om koorts tegen te gaan. Dit bittere geneesmiddel werd vervolgens naar Europa gebracht en daar gebruikt als koortsbestrijder.

In het begin van de negentiende eeuw kwam er een handelsblokkade tussen Engeland en de rest van Europa, als gevolg van een oorlog. Hierdoor moest de rest van Europa een alternatief koortswerend geneesmiddel vinden.



Figuur 4 wilgenbast

Als gevolg hiervan kwam er onderzoek naar de wilgenbast, om hier een extract uit te maken als geneesmiddel tegen koorts (fig. 4). Dit extract bleek een goed geneesmiddel te zijn tegen onder andere koorts, maar er waren te weinig

wilgenbomen om in de grote vraag naar dit geneesmiddel te voorzien. Ook smaakte het wilgenbast-extract erg bitter en ging men hier van overgeven[3].

1.1.2 Isoleren van de werkzame stoffen

In 1829 lukte het de Fransman Henri Leroux om salicine te isoleren uit het wilgenbastextract. In 1938 kwam de Italiaan Raffaele Piria erachter dat salicine een glycoside was, dit is een soort suikerverbinding. Het lukte hem om het suikergedeelte van deze stof af te splitsen, waardoor salicylzuur ($C_7H_6O_3$) ontstond. Dit ging de Duitser Kolbe synthetiseren. Salicylzuur bleek erg zoet te zijn en schadelijk te zijn voor de maag[4].


Omdat men de nadelige eigenschappen van het salicylzuur wilde verminderen, probeerde men om een andere variant van salicylzuur te verkrijgen. Uiteindelijk had Charles Frédéric Gerhardt's een manier gevonden om de fenolgroep te acetyleren, maar deze bleek onstabiel en onzuiver. Bij acetylering van een stof wordt een [acetylgroep](#) (CH_3-CO -restgroep) aan deze stof vastgemaakt door een [covalente](#) binding via uitwisseling van [waterstofatomen](#) (fig. 5).



Figuur 5 reactievergelijking synthese acetylsalicylzuur
[salicylzuur](#) + ethaanzuuranhydride → [acetylsalicylzuur](#) + azijnzuur

1.2 Aspirine van tegenwoordig

1.2.1 Uitvinding van aspirine

 De uitvinding van Gerhardt's werd doorontwikkeld door Bayer®. Bayer® is een internationaal farmaceutisch en chemisch bedrijf dat gevestigd is in Duitsland. Volgens Bayer® is Felix Hoffmann de ontdekker van aspirine, maar waarschijnlijk is dit Arthur Eichengrün geweest.

Felix Hoffmann heeft in zijn vrije tijd gezocht naar een pijnstiller voor zijn vader, want die had een erge vorm van reuma. Op 10 augustus 1897 heeft hij in zijn laboratoriumdagboek opgeschreven hoe hij acetylsalicylzuur bewerkt heeft tot een bruikbare pijnstiller. Deze pijnstiller is op de markt gekomen.

Een ander verhaal is dat de Jood Arthur Eichengrün aspirine heeft ontdekt. Eichengrün deed onderzoek naar betere pijnstillers. De Nazi's zouden hebben verzonnen dat de vader van Hoffmann reuma zou hebben, zodat de ontdekker van aspirine Felix Hoffmann werd. Na onderzoek van de labjournaals bij Bayer®, bleek dat Einchengrün de uitvinder van aspirine was en dat Hoffmann een laboratorium assistent was. In 1949 schreef Eichengrün een artikel waarin hij de uitvinding van acetylsalicylzuur claimde^[5].

1.2.2 Verschil aspirine en paracetamol

Figuur 7 structuurformule paracetamol

☒ Tegenwoordig wordt aspirine vooral toegepast als bloedverdunner en ontstekingsremmer^[6] en wordt geen aspirine meer gegeven als men om een pijnstiller vraagt, maar paracetamol (fig. 7). Paracetamol is niet bloedverdunnend en niet ontstekingsremmend, ook is het geschikt voor gebruik bij darmklachten.

2. Het effect van aspirine op het lichaam

2.1 Het gebruik van acetylsalicylzuur

2.1.1 Acetylsalicylzuur

☒ De werkzame stof die pijn stilt, heet acetylsalicylzuur. Deze stof stilt verschillende soorten pijn zoals: menstruatieklachten, oorpijn, keelpijn, migraine, hoofdpijn en spierpijn. Ook zorgt het er bij griep en verkoudheid voor, dat men zich beter voelt. Acetylsalicylzuur is dus een pijnbestrijder, maar zorgt niet voor een sneller herstel^[7].

Bij het gebruik van pijnbestrijders is het belangrijk dat men zich realiseert dat pijn een functie heeft. Als bijvoorbeeld een spier overbelast is, geven de hersenen een signaal af om aan te geven dat er weefsel beschadigd is en het weefsel beter niet belast kan worden. Dit waarschuwingssysteem van het lichaam resulteert in pijnbeleving.

2.1.2 Syndroom van Reye

Acetylsalicylzuur kan beter niet gebruikt worden bij kinderen onder de achttien jaar, die griep of waterpokken

hebben. Kinderen hebben dan kans hersenbeschadiging op te lopen of het syndroom van Reye te krijgen. Het syndroom van Reye is een zeldzaam, dodelijk syndroom dat schade veroorzaakt aan verschillende organen. Het brengt voornamelijk schade aan de hersenen en aan de lever. Wanneer kinderen die een virale infectieziekte hebben, aspirine toegediend krijgen, vermoedt men dat dit het syndroom van Reye kan veroorzaken. Kinderen krijgen last van dit syndroom, wanneer ze beginnen te herstellen van de virale infectieziekten. De symptomen hiervan zijn: verminderd bewustzijn, braken, sufheid, verstijven, persoonlijkheidsstoornis en toevallen[8].


2.2 De werking van acetylsalicylzuur

2.2.1 Pijnstillend

Pijn wordt veroorzaakt, doordat er verschillende stoffen vrijkomen bij beschadigingen aan of in het lichaam. Een belangrijke stof die vrijkomt heet prostaglandine. Nog werkende cellen in beschadigd weefsel geven stoffen af die werken op de zenuwuiteinden. Deze geven een pijnsignaal af aan de hersenen. Bij de productie van prostaglandine is het enzym cyclooxygenase, wat ook wel COX wordt genoemd, belangrijk. Dit enzym zorgt voor koorts, vaatverwijding en pijn.

Acetylsalicylzuur remt de aanmaak van het enzym COX. Er wordt hierdoor minder prostaglandine geproduceerd, dit vermindert de afgifte van pijnsignalen aan de hersenen. Door dit proces worden er minder pijnsignalen naar de hersenen gestuurd en hierdoor voelt men minder pijn. De pijn remt binnen een half uur, dit effect houdt drie tot zes uur aan[9].

2.2.2 Koortsverlagend

 Het enzym COX verhoogt de lichaamstemperatuur, omdat een hoge lichaamstemperatuur ervoor zorgt dat enzymen die nodig zijn voor herstel, beter werken. Ook zorgt een verhoogde lichaamstemperatuur ervoor, dat virussen en bacteriën die weefselbeschadiging veroorzaken, minder gedijen en mogelijk doodgaan. Acetylsalicylzuur remt de aanmaak van COX en hierdoor verlaagt de koorts[10].

2.2.3 Ontstekingsremmend

Acetylsalicylzuur werkt ontstekingsremmend, omdat het acetylsalicylzuur het enzym COX dat prostaglandine vormt, remt. Prostaglandine verbreedt de bloedvaten, maakt ze permeabel voor eiwitten en zorgt ervoor dat de huid rood, warm en opgezwollen wordt. Ook wordt het immuunsysteem geactiveerd om de ziekteverwekker onschadelijk te maken[11].

2.2.4 Bloedverdunnend

Figuur 10 bloedplaatjes

✘ Acetylsalicylzuur heeft de eigenschap dat bloedplaatjes (fig. 10) minder snel aan elkaar plakken en samen een bloedpropje vormen, het verkleint dus de kans op trombose. Mensen die een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten of een herseninfarct, krijgen een verlaagde dosis acetyl-salicylzuur toegediend, de zogenaamde bloedverduuners. Het zijn geen echte bloedverduuners, want het bloed gaat niet sneller stromen door acetylsalicylzuur[12].

2.3 Bijwerkingen

Aspirine heeft een aantal bijwerkingen, zo kun je last krijgen van een verlengde bloedingstijd, darmklachten, hoofdpijn, overgevoeligheid en ontstekingen in de mondholte.

Opmerking: dit zijn de meest voorkomende bijwerkingen, de andere bijwerkingen hebben we weggelaten, omdat deze erg weinig voorkomen[13].

2.3.1 Maagklachten

Acetylsalicylzuur remt de prostaglandinevorming, waardoor de bescherming van het maagslijmvlies afneemt. Bescherming van de maagwand tegen de zure maaginhoud is een functie van prostaglandine. Bovendien kan bij orale inname van acetylsalicylzuur het maagslijmvlies beschadigd worden[14].

2.3.2 Zwangerschap en borstvoeding

Uit onderzoek is gebleken dat het gebruik van aspirine tijdens de zwangerschap schadelijk is, voor zowel het kind als de moeder. Als de moeder aspirine gebruikt in het begin van haar zwangerschap, is de kans op een miskraam groter, is er een grotere kans op hartafwijkingen bij de foetus en op gastroschisis (een afwijking van de buikwand van de foetus). Ook kan aspirine in de bloedsomloop terecht komen en daar een salicylaatvergiftiging veroorzaken.

✘ Als de moeder in een later stadium van de zwangerschap aspirine gebruikt, kan de zwangerschap langer aanhouden en de weeënactiviteit vertraagd worden (fig.11). Ook kan dit leiden tot een vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus Botalli bij de foetus (een

Figuur 11 foetus van 11 weken

[bloedvat](#) dat de longslagader verbindt met de [aorta](#)), of tot pulmonale hypertensie (een chronische longziekte), nierfunctiestoornissen, nierinsufficiëntie en bloedstollingsstoornissen zowel bij de moeder als bij de foetus. Dit kan bij de moeder en bij de foetus leiden tot sterfte tijdens of rondom de geboorte[15].

Het wordt afgeraden om structureel aspirine te slikken tijdens de lactatieperiode, dit is de periode dat een vrouw borstvoeding geeft aan haar kind. De samenstelling van de moedermelk is te vergelijken met de samenstelling van het bloed. Dat komt doordat allerlei stoffen die in het bloed circuleren zowel in als weer uit die cellen kunnen waar moedermelk gemaakt wordt. Medicijnen die in de bloedbaan zitten, kunnen zo in de melk terecht komen. Een gevolg voor het kind kan zijn dat het overgevoelig wordt voor aspirine[16].

3. De inhoud van het huidige tablet

3.1 Het normale tablet

De werkzame stof in aspirine is acetylsalicylzuur. De noodzakelijke hoeveelheid acetylsalicylzuur is te klein in volume om normaal te kunnen vastpakken, daarom zijn er vulmiddelen nodig om de pil hanteerbaar te maken. Al deze stoffen heeft het lichaam niet nodig, ze moeten dus gemakkelijk af te breken zijn en geen schadelijke effecten hebben.

3.1.1 Vulmiddelen in een normaal aspirinetablet

Vulmiddelen zijn noodzakelijk voor het productieproces. De pil moet groot genoeg zijn, zodat de pil gemakkelijk in het gebruik is. In aspirine worden maiszetmeel en cellulosepoeder als vulmiddel gebruikt. De fabrikant gebruikt cellulosepoeder omdat het een goedkoop vulmiddel is en het geen voedingswaarde aan de pil toevoegt. Maiszetmeel wordt gebruikt omdat het goed afbreekbaar is door het enzym amylase[17].

3.2 Tabletten met toegevoegde hulpstoffen

Een aantal varianten van aspirine en hun hulpstoffen staat hieronder beschreven.

3.2.1 Aspirin C

In dit tablet zit de werkzame stof acetylsalicylzuur en vitamine C. Dit wordt gebruikt bij koorts en pijn. Aan dit tablet is vitamine C toegevoegd, omdat het helpt tegen verkoudheid als men voldoende vitamine C binnenkrijgt. De werking van vitamine C in de aspirine tablet is echter nooit bewezen[18].

3.2.2 ACCod

Figuur 14 structuurformule coffeïne

✘ De werkzame stoffen in ACCod zijn: acetylsalicylzuur, codeïne en coffeïne (fig. 14). Deze pil is verkrijgbaar in de vorm van een zetablet. De combinatie van acetylsalicylzuur met codeïne en coffeïne wordt gebruikt bij griep, bijholteontsteking, neusverkoudheid, keelpijn, hoest, hoofdpijn, pijn en koorts.

Aan dit tablet is codeïne toegevoegd, vanwege de pijnstillende werking en coffeïne omdat het de werking van het acetylsalicylzuur zou versterken en omdat het wat opwekkend werkt. De hoeveelheid coffeïne die in dit product zit komt overeen met ongeveer een half kopje koffie of één kop thee. Het is nooit bewezen dat de toevoeging van coffeïne aan acetylsalicylzuur en codeïne werkt^[19].

4. Synthese acetylsalicylzuur

4.1 Bereiding acetylsalicylzuur^[20]

4.1.1 Benodigdheden

Voor het bereiden van acetylsalicylzuur is nodig:

- salicylzuur
- reageerbuisje
- fosforzuur
- entkristal: acetylsalicylzuur
- warmwaterbad
- ethaanzuurahydride
- ijsbad
- pasteurpipet
- filtreerpapier
- erlenmeyer
- trechter
- weegschaal
- injectiespuit
- stopwatch
- kooksteentje
- droogstoof

Wij hebben gewerkt met schadelijke stoffen en hebben daarom gebruik gemaakt van de zuurkast. Deze verwijdert chemische en gevaarlijke gassen uit de werkruimte.

4.1.2 Werkwijze

1. Als eerste hebben wij 140 mg salicylzuur afgewogen in een reageerbuisje.
2. Vervolgens hebben wij 1 kooksteentje toegevoegd.
3. Hierna hebben wij met een pasteurpipet 1 druppel fosforzuur H_3PO_4 (85%), toegevoegd en daarna met een injectiespuit 0,3 mL ethaanzuuranhydride.
4. Daarna hebben wij het reageerbuisje in het warmwaterbad ($40^\circ C$) verwarmd.
5. Hierna hebben wij het reageerbuisje regelmatig geschud.
6. Na vijf minuten verwarmen hebben wij 0,2 mL water aan het reageerbuisje toegevoegd.
 1. Twee minuten later hebben wij 0,3 mL water toegevoegd.
 2. Hierna hebben wij het buisje met inhoud laten afkoelen tot kamertemperatuur en het reageerbuisje vervolgens 5 minuten in een ijsbad laten afkoelen.
 3. De kristallen hebben wij geïsoleerd door de scheidingsmethode filtratie (fig. 15) te gebruiken.
 - 4.

Figuur 15 filtratie

Hierna hebben wij de kristallen in een droogstoof te drogen gelegd.

We hebben het practicum twee keer gedaan, de eerste keer met de hierboven beschreven hoeveelheid en de tweede keer hebben we de hoeveelheid van de reagerende stoffen vermenigvuldigd met vijf, zodat we meer product zouden krijgen. Van de eerste keer hebben we te weinig data om alle berekeningen te maken. We hebben in onze berekeningen de normale hoeveelheid die beschreven staat in het practicum, de naam practicum 1 gegeven en de reagerende stoffen die we hebben vermenigvuldigd met vijf, hebben we practicum 2 genoemd.

4.1.3 Waarnemingen

Wij hebben een kooksteentje toegevoegd om [kookvertraging](#) te vermijden en om het regelmatig koken te bevorderen. Kookvertraging houdt in dat een vloeistof in schoon glaswerk tot boven zijn kookpunt wordt verwarmd. Op het moment dat de vloeistof dan gaat koken, gaat dat zeer heftig; er ontstaan dan in zeer korte tijd zoveel dampbellen in de vloeistof dat meestal het grootste deel van de vloeistof uit het reageerbuisje spuit. Dit levert gevaar op en geeft onjuiste resultaten.

Het salicylzuur reageert exotherm met ethaanzuuranhydride, door de energie die vrijkomt in de vorm van warmte ontstaat condens. Tijdens het verwarmen hebben wij de buizen regelmatig geschud, zodat de vaste stof goed zou

gaan oplossen.

Figuur 16 filtratie van de acetylsalicylzuur kristallen (eigen foto)

✘ Wij hebben ervoor gekozen om het reageerbuisje te koelen in een ijsbad, omdat het acetylsalicylzuur slechter oplost in koud water en er zo dus gemakkelijker kristallen ontstaan. Bij warm(er) water zal het acetylsalicylzuur gedeeltelijk of geheel oplossen in water. Bij ons waren er geen kristallen ontstaan, dit had wel moeten gebeuren en het krassen op het glas had bij ons geen effect. Doordat er bij ons geen kristallen zijn gevormd, hebben wij een entkristal gebruikt. Hierna vond er wel vorming van kristallen plaats.

Wij hebben gekozen voor de scheidingsmethode filtratie, omdat de deeltjesgrootte niet gelijk was. Wij hebben met ijswater gekoeld, omdat de kristallen niet goed kunnen oplossen in het water.

4.1.4 Berekeningen

Maximale hoeveelheid acetylsalicylzuur

Wij waren benieuwd hoeveel gram acetylsalicylzuur er maximaal zou kunnen ontstaan. Hiervoor hadden wij de volgende gegevens nodig: uit de reactievergelijking (fig. 5, blz. 8) blijkt dat de stoffen in de verhouding 1:1 reageren. We hebben 140 mg salicylzuur gebruikt. Salicylzuur heeft een molmassa van 138,121 gram per mol. We hebben 0,3 mL ethaanzuuranhydride gebruikt en de dichtheid hiervan is 1,08 gram per mL en de molmassa hiervan is 102,09 gram per mol.

Met deze gegevens hebben wij de volgende berekening gemaakt:

Stap 1: Berekening aantal mol salicylzuur		
gram	138,12 gram	$140 \cdot 10^{-3} = 0,140$ gram
mol	1 mol	X mol

X= 0,00101 mol salicylzuur

Stap 2: Berekening aantal gram ethaanzuuranhydride		
gram	1,08 gram	X gram
mol	1,0 mL	0,3 mL

X=

Stap 3: Berekening aantal mol ethaanzuuranhydride		
gram	102,09 gram	0,324 gram
mol	1 mol	X mol

X= 0,00315 mol ethaanzuuranhydride

Stap 4: Berekening van het maximale aantal gram acetylsalicylzuur dat kan ontstaan bij de reactie tussen salicylzuur en azijnzuuranhydride.

De molmassa van acetylsalicylzuur is 180,157 gram per mol.

We hebben 0,00101 mol acetylsalicylzuur.

gram	180,157 gram	X gram
mol	1 mol	0,00101 mol

Aantal gram stof is: 0,18196 gram

Er kan dus maximaal 181,96 mg acetylsalicylzuur ontstaan bij practicum 1.

Bij practicum 2: de hoeveelheid van de reagerende stoffen hebben wij vermenigvuldigd met een factor 5, dus kan er 5 keer zoveel product ontstaan. Hieruit volgt de volgende berekening:

0,9098 gram

Er kan bij practicum 2 dus maximaal 0,9098 gram acetylsalicylzuur ontstaan bij practicum 2.

Rendement

Om het rendement te berekenen, hebben wij gebruik gemaakt van de volgende formule:

Het rendement van practicum 2 is: %

Overmaat

Wij waren benieuwd welke stof er in overmaat was gebruikt. Wij vermoedden dat dit ethaanzuuranhydride zou zijn, omdat wij deze stof erg goed konden ruiken bij het filtreren tijdens het practicum. Om erachter te komen welke stof in overmaat gebruikt was, hebben wij de volgende berekening gemaakt:

De molmassa van salicylzuur is 138,121 gram per mol en de molmassa van ethaanzuuranhydride is 102,09 gram per mol. Aan de hand van deze gegevens hebben wij de volgende berekening gemaakt:

Uit de reactievergelijking (fig. 5, blz. 8), blijkt dat alle moleculen in de verhouding 1:1 reageren. Dus zou 0,00101 mol salicylzuur veranderen in 0,00101 acetylsalicylzuur. Echter de 0,00315 mol ethaanzuuranhydride is in overmaat, want er is minder salicylzuur dan het ethaanzuuranhydride gebruikt in het practicum. Het salicylzuur gaat dus als eerste op en hierdoor stopt de reactie.

De overmaat is dus $0,00315 \text{ mol ethaanzuuranhydride} - 0,00101 \text{ mol gereageerde ethaanzuuranhydride} = 0,00214 \text{ mol ethaanzuuranhydride}$.

Atomeconomie

De atomeconomie houdt in dat het eindproduct zoveel mogelijk atomen van de in het proces gebruikte grondstoffen bevat. De grondstoffen moeten dus zo efficiënt mogelijk gebruikt worden.

Om de atomeconomie te berekenen hebben wij de volgende formule gebruikt:

Om de massa van het product te berekenen hebben wij de massa van het petrischaaltje en de massa van het filtreerpapier van de totale massa afgetrokken.

De atoomeconomie van p 100% = 18,47%

4.1.5 Conclusie

✘ De lage uitkomsten bij practicum 2 zouden kunnen zijn ontstaan, doordat het filter gescheurd was tijdens het filtreren. Er zou dus veel acetylsalicylzuur in het filter kunnen zijn blijven zitten.

Figuur 17 filtreerpapierje wegen (eigen foto)

4.2 Analyse van het product [\[21\]](#)

Chromatografie is een scheidingsmethode die je voor kwalitatieve analyse gebruikt. In dit practicum wilden wij onderzoeken of het monster daadwerkelijk acetylsalicylzuur bevat, hoeveel procent en welke eventuele andere stoffen hier in zitten. Hierbij hebben wij ons monster vergeleken met een aspirinetablet.

De scheiding berust op het verschil in oplosbaarheid in de loopvloeistof, de mobiele fase, en het verschil in adsorptie aan het papier, dit heet de stationaire fase. De loopvloeistof wordt door de capillaire werking omhoog getrokken in het papier. Stoffen die goed in de loopvloeistof oplossen en zwak aan het papier hechten, zullen mee omhoog getrokken worden. Doordat niet alle stoffen even goed oplossen, lopen ze niet allemaal even snel omhoog. Zo ontstaat een vlekkenpatroon uit een mengsel dat je op het papier gebracht hebt. Met een polaire loopvloeistof en een apolaire stationaire fase zullen polaire stoffen het snelst lopen.

We hebben zuiver salicylzuur en zuiver acetylsalicylzuur vergeleken met het monster dat we hebben gemaakt. Zuiver salicylzuur en zuiver acetylsalicylzuur zijn een referentie. Het laten meelopen van een referentie helpt bij het onderzoek naar de zuiverheid van het monster.

Wij wilden eerst de loopvloeistof toluen-ethylacetaat-mierenzuur gebruiken in de verhouding 9:1:0,5 [\[22\]](#). Uiteindelijk hebben wij voor de loopvloeistof hexaan-ethylacetaat-azijnzuur in de verhouding: 4:1:1 gekozen, omdat toluen een

carcinogeen is. Dit betekent dat het een kankerverwekkende stof is. Toluene is een apolaire stof, ethylacetaat een licht apolaire stof en mierenzuur een polaire stof. Hexaan-ethylacetaat-azijnzuur heeft dezelfde soort stoffeigenschappen en deze zijn niet gevaarlijk, dus hebben wij voor deze loopvloeistof gekozen. Hexaan en ethylacetaat zijn een apolaire stof, azijnzuur is een polaire stof.

Wij hebben de stoffen salicylzuur, acetylsalicylzuur, aspirine en ons gemaakte product opgelost in hexaan-ethylacetaat-azijnzuur. Salicylzuur heeft een benzeenring die apolair is, maar een polaire zuurgroep. Acetylsalicylzuur heeft een benzeenring die apolair is en de rest van het molecuul is polair.

4.2.1 Benodigdheden

- 4 dunneplaten voor chromatografie
- zuiver salicylzuur
- zuiver acetylsalicylzuur
- het gemaakte product van practicum 1
- het gemaakte product van practicum 2
- een aspirinetablet
- loopvloeistof: hexaan-ethylacetaat-azijnzuur (verhouding = 4:1:1)
- stopwatch
- geodriehoek
- potlood
- 4 capillairen
- UV-lamp
- mortier en vijzel
- 4 reageerbuisjes om de stoffen in op te lossen
- 4 bekersglazen
- 4 dekseltjes om de bekersglazen af te sluiten

 De loopvloeistof heeft een sterke geur, de dunneplaatchromatografie hebben wij daarom in de zuurkast uitgevoerd.

Figuur 18 chromatograferen

4.2.2 Werkwijze [\[23\]](#)

1. Als eerste hebben wij het aspirinetablet fijngestampd met een vijzel in een mortier (fig. 19).
- 2.

Figuur 19 mortier en vijzel (eigen foto)

Hierna hebben wij oplossingen gemaakt van salicylzuur, acetylsalicylzuur, het fijngestampte aspirinetablet en onze gemaakte producten in de loopvloeistof.

1. Hierna hebben wij een startstreep gezet op 1,5 cm boven de onderkant van het plaatje en de chromatografieplaatjes genummerd.
2. Daarna brachten wij met verschillende capillairen een aantal druppels van de oplossing aan op de startplaatsen.
3. Toen wij dit gedaan hadden, hebben wij een klein laagje loopvloeistof in de bekeerglazen gedaan.
4. Hierna hebben wij het chromatografieplaatje in de bekeerglazen geplaatst en afgesloten met een deksel. We hebben de vloeistof 15 minuten omhoog laten lopen, tot ongeveer 1,5 cm onder de bovenrand. Hierna hebben wij de plaatjes uit de bekeerglazen gehaald.
5. Hierna hebben wij met een potlood de hoogte van de loopvloeistof aangegeven op het chromatografiekaartje.
6. We hebben het chromatografiekaartje laten drogen en het resultaat bekeken onder een UV lamp.

4.2.3 Berekeningen

Hieronder staat de formule die wij voor de berekening voor de Rf-waarde hebben toegepast weergegeven.



Strip 1	Strip 2	Strip 3	Strip 4
Rf practicum 1:	Rf practicum 1: 0,84	Rf practicum 2: 0,88	Rf practicum 2: 0,84
Rf aspirine: 0,82	Rf aspirine: 0,84	Rf aspirine: 0,90	Rf aspirine: 0,87
Rf acetylsalicylzuur: 0,86	Rf salicylzuur: 0,98	Rf acetylsalicylzuur: 0,85	Rf salicylzuur: 0,99

4.2.4 Waarnemingen

Wij hebben een deksel op de glazen gedaan, omdat er anders vloeistof verdampt en er dus minder vloeistof overblijft en de vloeistof moet in de damp van de loopvloeistof hangen. Wanneer de deksel er voortijdig wordt afgehaald, heeft dit invloed op de resultaten. De vloeistof gaat steeds langzamer stijgen omdat de vloeistof steeds meer zwaartekracht te verduren krijgt.

We hebben ervoor gekozen om drie stoffen per strip te doen, zodat de lijnen elkaar niet zouden kunnen raken. Hierbij hebben wij het practicum vergeleken met aspirine en salicylzuur of het practicum vergeleken met acetylsalicylzuur en aspirine.

Doordat de concentratie van de opgebrachte stoffen op de strips te laag was, konden wij de eerste keer geen lijnen zien op het chromatogram. We hebben de buisjes daarom in een warmwaterbad gezet, zodat de loopvloeistof verdampte en de concentratie van de stof hoger werd, dit werkte. Hierna konden wij wel een duidelijke lijn zien op het

chromatogram.

4.2.5 Conclusie

Uit onze chromatogrammen hebben wij door middel van de chromatografie geconstateerd dat alle stoffen slecht aan de platen hechten en goed met de vloeistof meelopen, dit geldt met name voor het salicylzuur. De andere stoffen hechten iets beter aan de platen en lopen minder goed met de vloeistof mee.


4.3 Salicylzuur aantonen 24

Zowel de beginstof salicylzuur als het gevormde acetylsalicylzuur zijn witte stoffen. De (kristal) structuur verschilt. Met het volgende practicum hebben wij het verschil aangetoond tussen deze beide witte stoffen.

4.3.1 Benodigdheden

- 4 reageerbuisjes
- FeCl_3 -oplossing (0,1 molair)
- pipet
- 1 kristal salicylzuur
- 1 kristal zuiver acetylsalicylzuur
- 1 kristal acetylsalicylzuur van practicum 1
- 1 kristal acetylsalicylzuur van practicum 2


4.3.2 Werkwijze

1.  We hebben als eerste in elke reageerbuis 1 mL FeCl_3 -oplossing gedaan (fig. 22).
2. Hierna hebben wij aan reageerbuis 1 één kristalletje salicylzuur toegevoegd.
3. Daarna voegden wij aan reageerbuis 2 één kristalletje zuiver acetylsalicylzuur toe.
4. Aan reageerbuis 3 voegden wij een kristalletje toe van practicum 1.
- 5.

Figuur 22 buisjes met FeCl_3 -oplossing (eigen foto)

Aan reageerbuis 4 voegden wij één kristalletje van practicum 2 toe.

4.3.3 Waarnemingen

 Wij hebben een 0,1 molaire FeCl_3 -oplossing gebruikt, omdat FeCl_3 -oplossing een indicator is om salicylzuur aan te tonen. De kleuring wordt veroorzaakt door de fenolgroep van salicylzuur. Op de OH-plek van fenol zit in acetylsalicylzuur de

Figuur 23 waarnemingen (eigen foto)

acetyl-groep. En dus kleurt het acetylsalicylzuur niet met Fe^{3+} .

Het reageerbuisje waarbij we 1 kristal acetylsalicylzuur hebben gedaan, bleef geel. Het reageerbuisje waarbij we 1 kristal salicylzuur hebben gedaan, werd paars. De reageerbuisjes waarin wij onze eigen gemaakte producten hadden gedaan, kleurden bruin.

4.3.4 Conclusie

Ons gemaakte product is niet zuiver, anders had het niet van kleur kunnen veranderen. Voor een vervolgonderzoek om te bepalen hoe hoog het salicylzuurgehalte is in onze producten, zou gebruik gemaakt kunnen worden van spectrofotometrie.

Nabeschuwing

Ik vind dat de samenwerking erg goed is gegaan, Roel is goed in de practica en ik vond het leuk om mij in het theoretische gedeelte van het werkstuk te verdiepen. Dit resulteerde erin dat wij elkaar goed aanvulden en veel van elkaar leerden. Ik heb geleerd om van te voren uit te zoeken wat je precies gaat doen met een practicum en tijdens de practica gegevens op te schrijven zodat je geen data mist, dit laatste is namelijk gebeurd. Ik denk dat dit kwam doordat wij beiden weinig ervaring hadden met practica. Ik heb veel aan de practica gehad, omdat ik voedingsmiddelentechnologie wil gaan studeren en ik dan veel practica zal gaan doen. Ook heb ik geleerd hoe ik een verslag schrijf met een gedeelte theorie en een gedeelte practica. Ik vond het erg fijn dat dhr. W.P.A. Jörning ons tussentijds feedback gaf en dat hij aanwezig was tijdens de practica om ons te helpen en uitleg te geven waar dit nodig was.

Ondanks de foutjes tijdens de practica vond ik het geheel prettig verlopen. Wel vond ik dat ik zelf wat meer had kunnen doen voor het geheel, met name de voorbereiding. Door de goede begeleiding van dhr. J.P.C. van Etten en dhr. W.P.A. Jörning begrijp ik de stof rond de practica nu goed. De heer J.P.C. van Etten heeft regelmatig "in moeten grijpen" tijdens de practica, maar hierdoor zijn de practica goed gelukt. Misschien heb ik in mijn vervolgstudie niet veel aan deze ervaring, maar ik weet nog niet precies wat plan B wordt.

Bijlagen

ijlage I. Bayer®

Het leek ons erg leuk om langs te gaan bij de enige producent van aspirine: Bayer®. Helaas hebben we geen reactie gehad op de e-mail die wij op 30 augustus 2015 naar Bayer® hebben gestuurd.

Wij zijn en en wij zitten in HAVO 5. Wij maken een profielwerkstuk over aspirine. Wij zouden het erg leuk vinden om bij jullie langs te komen om vragen te stellen en om te zien hoe aspirine gemaakt wordt.

Is hier een mogelijkheid voor?

Alvast bedankt voor uw reactie!

Met vriendelijke groet,

Bijlage II. Logboeken

Logboek

Datum	Beschrijving van de werkzaamheden	Begintijd	Eindtijd	Totale tijd
12-05-'15	informatiebijeenkomst profielwerkstuk	15:30	16:30	01:00
30-06-'15	centrale werkdag 1	09:15	16:15	07:00
28-08-'15	Bayer® gemaïld voor een bedrijfsbezoek	14:00	14:30	00:30
30-08-'15	hoofdstuk 1 geschreven: "Van wilgenbladeren tot aspirine"	13:40	18:00	04:20
11-09-'15	practicum verder uitgewerkt en hoofdstuk 1 verfijnd	12:00	15:30	03:30
27-09-'15	hoofdstuk 2 geschreven: "De effecten van aspirine op het lichaam"	17:00	22:00	05:00
30-09-'15	hoofdstuk 3 geschreven: "De inhoud van het huidige tablet"	15:00	19:30	04:30
07-10-'15	centrale werkdag 2	09:00	16:00	07:00
12-11-'15	voorbereiden practicum "synthese acetylsalicylzuur"	16:00	18:00	02:00
13-11-'15	practicum "synthese acetylsalicylzuur" twee keer gedaan	13:00	16:00	03:00
16-10-'15	profielwerkstuk besproken met dhr. Jörning	13:15	14:05	00:50
16-11-'15	feedback van dhr. Jörning uitgewerkt	19:30	21:00	01:30
17-10-'15	bronvermelding toegevoegd en deel van het practicum "synthese acetylsalicylzuur" uitgewerkt	12:30	17:00	04:30
20-11-'15	voorbereiding practicum "chromatografie"	14:00	16:00	02:00
25-11-'15	chromatografie practicum uitgevoerd	13:15	16:00	02:45
10-12-'15	centrale werkdag 3	09:00	16:00	07:00
21-12-'15	practicumverslag dunnelaagchromatografie gemaakt	13:00	17:30	04:30
22-12-'15	voorkant aangepast, figuren genummerd, paginanummering aangepast	11:00	14:00	03:00
28-12-'15	nabeschuiving geschreven	12:00	13:30	01:30
12-01-'16	kladversie besproken met dhr. Jörning	14:00	14:30	00:30
04-02-'16	voorbereiding practicum "aantoning salicylzuur"	11:00	13:00	02:00
04-02-'16	practicum "aantoning salicylzuur" uitvoeren	13:15	13:45	00:30
04-02-'16	uitwerken van practicum "aantoning salicylzuur"	14:00	16:00	02:00
07-02-'16	uitwerken feedback van dhr. Jörning van de kladversie	10:00	12:00	02:00
11-02-'16	samenvatting geschreven	18:00	21:05	03:05
11-02-'16	opmaak aangepast	11:00	14:00	03:00
11-02-'16	Bayer® gemaïld promotiemateriaal voor de presentatiemarkt	14:00	14:30	00:30
12-02-'16	profielwerkstuk helemaal doorgelezen	14:00	16:00	02:00
14-02-'16	logboek bijgewerkt	17:00	18:00	01:00

Totale tijdsinvestering: 82 uur

Logboek

Datum	Beschrijving van de werkzaamheden	Begin	Eind	Totale tijd
12-05-'15	Voorlichting profielwerkstuk	15:30	16:30	1:00
30-06-'15	Centrale werkdag 1	9:30	16:30	7:00
07-07-'15	Gewerkt aan de inleiding en de geschiedenis.	9:00	11:30	2:30
11-09-'15	Hoofdstuk 1 : "Van wilgenbladeren tot aspirine" uitgewerkt	12:00	14:00	2:00
28-09-'15	Gezocht naar Aspirine merken in de supermarkt	16:00	17:00	1:00
07-10-'15	Centrale werkdag 2	9:30	16:30	7:00
08-10-'15	Hoofdstuk 2 : "De effecten van aspirine op het lichaam" uitgewerkt	19:00	20:30	1:30
10-10-'15	Hoofdstuk 3 "De inhoud van het huidige tablet" uitgewerkt	16:30	18:00	1:30
16-10-'15	Profielwerkstuk besproken met Jörning	13:15	14:15	1:00
12-11-'15	Vorbereiding practicum synthese acetylsalicylzuur	16:00	17:00	1:00
13-11-'15	Synthese acetylsalicylzuur 2 keer uitgevoerd	13:00	16:00	3:00
16-11-'15	Resultaten gewogen en genoteerd	14:05	15:05	1:00
24-11-'15	Vorbereiding practicum dunneplaatchromatografie	17:00	18:00	1:00
25-11-'15	Dunneplaatchromatografie uitgevoerd met de eindproducten	13:30	16:00	2:30
30-11-'15	Resultaten dpc bekeken onder UV-licht	14:05	14:35	0:30
10-12-'15	Centrale werkdag 3	9:00	16:00	7:00
03-02-'16	Vorbereiding practicum aantoning salicylzuur	16:00	17:00	1:00
04-02-'16	Practicum aantoning salicylzuur uitgevoerd	13:15	13:45	0:30
14-02-'16	Uitwerking profielwerkstuk	19:00	21:00	2:00
27-02-'16	Vorbereiding profielwerkstukmarkt	14:00	15:00	1:00
02-03-'16	Vorbereiding profielwerkstukmarkt	19:00	21:00	2:00
05-03-'16	Ideeën uitgewerkt profielwerkstukmarkt	15:00	17:30	2:30
08-03-'16	Uitwerking en voorbereiding profielwerkstukmarkt	18:30	20:30	2:00

Totale tijdsinvestering: 50.5 uur

[1] <http://www.aspirine.nl/aspirine/historie.asp>

Auteur: _____ Alle medische informatie op Aspirine.nl is geschreven en/of gecontroleerd door onze redactieraad.

Datum bezocht: 30-09-2015

[2] <http://www.vpi-office.nl/nl/home-nl/website-artikelen?start=5>

Auteur: Vermeulen Patent & Intelligence

Datum bezocht: 30-09-2015

[3] www.kruidenco.nl/wp-content/uploads/Wilg.docx

Auteur: [Delia Nijenhuis](#)

Datum bezocht: 30-09-2015

[4] <http://www.beautylab.nl/beauty-ingredient-acetylsalicylzuur/>

Auteur: Serena Verbon

Datum bezocht: 30-09-2015

[5] http://www.isgeschiedenis.nl/toen/augustus/de_uitvinding_van_de_aspirine/

Auteur: [Esdor van Elten](#)

Datum bezocht: 30-09-2015

[6] <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/diversen/111525-verschil-tussen-aspirine-en-paracetamol.html>

Auteur: Onbekend

Datum bezocht: 07-10-2015

[7] <http://www.apotheek.nl/medicijnen/acetylsalicylzuur-bij-pijn-ontsteking?product=acetylsalicylzuur>

Auteur: Apotheek.nl is een initiatief van de KNMP, de beroepsvereniging van apothekers in Nederland.

Datum bezocht: 07-10-2015

[8] <http://www.menselijk-lichaam.com/hersenen/syndroom-van-reye>

Auteur: Onbekend

Datum bezocht: 07-10-2015

[9] Auteur: dr. J.G.C van Amsterdam

Aspirine

Chemische feitelijkheden

augustus 1991

[10] <http://www.aspirine.nl/aspirine/koortsverlager.asp>

Auteur: _____ Aspirine.nl is een initiatief van Medworq BV, een medische uitgeverij.

Bekeken op: 07-10-2015

[11] <http://www.aspirine.nl/aspirine/ontstekingsremmer.asp>

Auteur: _____ Aspirine.nl is een initiatief van Medworq BV, een medische uitgeverij.

Bekeken op: 07-10-2015

[12]

<http://www.apotheek.nl/medicijnen/acetylsalicylzuur-als-antistollingsmiddel?product=acetylsalicylzuur-cardio#belangrijk-om-te-weten-over-acetylsalicylzuur-als-antistollingsmiddel>

Auteur: _____ Aspirine.nl is een initiatief van Medworq BV, een medische uitgeverij.

Bekeken op: 07-10-2015

[13] <http://www.apotheek.nl/medicijnen/acetylsalicylzuur-bij-pijn-ontsteking#wat-zijn-mogelijke-bijwerkingen>

Auteur: Apotheek.nl is een initiatief van de KNMP, de beroepsvereniging van apothekers in Nederland.

Datum bezocht: 27-09-2015

[14] <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/ziekten/44767-aspirine-een-wondermiddel.html>

Auteur: Onbekend

Datum bezocht: 27-10-2015

[15] <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/zwangerschap/68092-aspirine-tijdens-de-zwangerschap.html>

Auteur: lkn280

Datum bezocht: 23-12-2015

[16] <https://www.borstvoeding.com/problemen/medicijnen/1.html>

Auteur: Kirsten Feijen en Rieneke Hiemstra

Datum bezocht: 27-09-2015

[17] http://www.vitaspray.nl/contents/nl/d18_vitamist-vitamine-spray-hoe-worden-pillen-gemaakt-vitaminepillen-of-ee-n-spray.html

Auteur: Onbekend

Datum bezocht: 07-10-2015

[18] <http://www.apotheek.nl/producten/aspirine-c>

Auteur: Apotheek.nl is een initiatief van de KNMP, de beroepsvereniging van apothekers in Nederland.

Datum bezocht: 07-10-2015

[19] <http://www.apotheek.nl/producten/accod>

Auteur: Apotheek.nl is een initiatief van de KNMP, de beroepsvereniging van apothekers in Nederland.

Datum bezocht: 07-10-2015

[20] Chemie lesboek VWO 5

Auteurs: Rini Bekkers, Rixt Buwalda, Kitty Jansen, Gerda Manneveld, Wijnand Rietman, Miek Scheffers, Harm Scholte

1^e druk 2013

Noordhoff Uitgevers 2013

[21] Chemie lesboek VWO 5

Auteurs: Rini Bekkers, Rixt Buwalda, Kitty Jansen, Gerda Manneveld, Wijnand Rietman, Miek Scheffers, Harm Scholte

1^e druk 2013

Noordhoff Uitgevers 2013

[22] www.uu.nl/file/9717/download?token=FGUTIIOb

Auteurs: Albert de Graaf en Timo Nuijens

Jaar van publicatie: 2012

[23] Chemie lesboek VWO 5

Auteurs: Rini Bekkers, Rixt Buwalda, Kitty Jansen, Gerda Manneveld, Wijnand Rietman, Miek Scheffers, Harm Scholte

1^e druk

2013

Noordhoff Uitgevers 2013

[24] Chemie lesboek VWO 5

Auteurs: Rini Bekkers, Rixt Buwalda, Kitty Jansen, Gerda Manneveld, Wijnand Rietman, Miek Scheffers, Harm Scholte

1^e druk

2013

Noordhoff Uitgevers 2013