

# Synthesis of 4-Chloromethylbenzoyl Salicylic Acid and The Analgesic Activity on Mice (*Mus musculus*)

*by* Caroline Caroline

---

**Submission date:** 29-Apr-2021 08:16PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1573340332

**File name:** 7pi-Synthesis\_of\_4-chloromethylbenzoyl.pdf (4.24M)

**Word count:** 2818

**Character count:** 17788



# Certificate

This is to certify that

**Caroline**

has participated in



## **Bandung International Conference on Medicinal Chemistry**

Bandung, August 6 - 8, 2009

as

**Poster Presenter**

School of Pharmacy

  
**Dr. Tutus Gusdinar K.**  
Dean

Scientific and Organizing  
Committee

  
**Dr. Daryono H. Tjahjono**  
Chairman

Accredited by Indonesian Pharmacist Association (No. 357/PP.ISFI/VI/2009) :  
Participant 8 credits; Presenter 8 credits (poster); Presenter 12 credits (oral); Invited Speaker 15 credits;  
Plenary Speaker 20 credit; Moderator/Chairman 6 credits; Member of Committee 4 credits

## Synthesis of 4-Chloromethylbenzoyl Salicylic Acid and The Analgesic Activity on Mice (*Mus musculus*)

Raniya Martak<sup>a</sup>, Bambang Soekardjo<sup>a</sup>, Siti Surdijati<sup>a</sup>, Caroline<sup>a</sup> and Irwan Setiabudi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University, Jalan Dinoyo42-44 Surabaya 60265, Indonesia (E-mail: ran\_martak@yahoo.com)

<sup>b</sup> Faculty of Medical, Hang Tuah University, Jalan Arif Rahman Hakim 150 Surabaya 60111, Indonesia

Pain was the most common problems found in the body. And pain has considered as a sign of the beginning of a problem in the body such as inflammation. Inflammation was a normal response to injury caused by a tissue of physical trauma, chemical substances that damage, or microbiologic substances [1]. Salicylic acid derivates were one of the analgetics that had been used to treated pain, but there was side effects such as gastric irritation. Therefore, 4-chloromethylbenzoyl salicylic acid had been synthesized from 4-chloromethylbenzoyl chloride and salicylic acid by acylation reaction and based on Schotten-Baumann method [2]. The yield of 4-chloromethylbenzoyl salicylic acid was 83.1%. In this research, analgesic activity was tested using writhing test method. The analgesic activity determined by perceiving degradation amount of writhe frequency moreover calculated pain inhibition percentage and ED<sub>50</sub> value. The result showed that 4-chloromethylbenzoyl salicylic acid had ED<sub>50</sub> 11.3 mg/kg BW, while acetylsalicylic acid had ED<sub>50</sub> 20.8 mg/kg BW. That result was caused by the addition of 4-chloromethylbenzoyl in the structure, it caused the increase of lipophilicity and penetration on biologic membrane, so the amount of drug that interacted with receptor were increased. In conclusion, 4-chloromethylbenzoyl salicylic acid had higher analgesic activity than acetylsalicylic acid.



### References

1. Mycek, M.J., Harvey, R.A. and Champe, P.C., *Farmakologi: Ulasan Bergambar*. (Agoes, A., translator), Widya Medika, Jakarta, 2001, 404.
2. Diyah, N.W., Purwanto, B., Susilowati, R. Uji Aktivitas Analgesik Senyawa Asam O-(4-butylbenzoi)salisilat Hasil Sintesis pada Mencit. Unair Research Report. Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya, 2002.

## PENDAHULUAN

Nyeri merupakan masalah yang paling umum ditemui di bidang kedokteran. Dan nyeri dianggap sebagai tanda awal adanya suatu masalah dalam tubuh seperti peradangan atau inflamasi. Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik (Mycek *et al.*, 2001).

Turunan salisilat memiliki aktivitas analgesik-antipiretik dan antirematik, tetapi tidak digunakan secara oral karena dapat mengiritasi lambung dan menyebabkan pendarahan pada saluran cerna. Turunan asam salisilat banyak digunakan untuk mengurangi rasa sakit pada nyeri kepala, otot dan yang berhubungan dengan rematik (Purwanto & Susilowati, 2000).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan modifikasi struktur turunan asam salisilat yaitu dengan penambahan gugus benzoil sehingga didapatkan senyawa asam benzoil salisilat. Senyawa asam benzoil salisilat mempunyai nilai *effective dose* atau ED<sub>50</sub> analgesik 32 mg/kg BB lebih rendah dibandingkan nilai ED<sub>50</sub> analgesik asam asetilsalisilat 35 mg/kg BB, yang berarti mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi (Handoko, 2007). Telah dilakukan juga modifikasi yang lainnya yaitu dengan penambahan gugus 4-metilbenzoil sehingga didapatkan senyawa asam 4-metilbenzoil salisilat yang ternyata mempunyai nilai ED<sub>50</sub> 22 mg/kgBB (Sutikno, 2007). Berkaitan dengan hal tersebut, pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi lebih lanjut dari senyawa induk asam salisilat dengan penambahan gugus 4-klorometilbenzoil klorida, untuk mendapatkan senyawa baru asam 4-klorometilbenzoil salisilat yang memiliki sifat lipofilitas, elektronik dan sterik yang lebih besar daripada asam asetilsalisilat, dan dapat meningkatkan ikatan obat dengan reseptor, serta meningkatkan kemampuan penembusan membran, untuk memperbesar efek analgesiknya.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat alat gelas (batang pengaduk, *beaker glass*, gelas ukur, corong pisah), seperangkat alat *reflux*, seperangkat alat corong *Buchner*, kertas saring *Whatman*, lempeng aluminium kromatografi lapis tipis dengan penjerap silika gel 60 GF<sub>254</sub>, *Corning hot plate magnetic stirrer*, timbangan analitis, oven, *stopwatch*, bejana kromatografi lapis tipis (*chamber*), alat penentu titik leleh *Melt-Temp Electrothermal Apparatus*, spektrofotometer UV-Vis Lambda EZ 201, spektrofotometer FT-IR *Jasco FT/IR-5300*, spektrofotometer resonansi magnet inti (<sup>1</sup>H-NMR) *Hitachi FT-NMR R-1900*, lampu UV 254 nm, seperangkat alat suntik, timbangan mencit, komputer program *Minitab 15*.

Bahan-bahan yang akan digunakan pada penelitian ini adalah asam salisilat p.g, 4-klorometil benzoil klorida p.g, piridin p.a, aseton p.a, air suling, etanol p.a, CMC-Na, asam asetat glasial p.a dan asetosal p.g, *n*-heksana, etil asetat.

Digunakan hewan coba mencit putih (*Mus musculus*), jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 20-35 gram, sehat dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh. Sebelum diberi perlakuan terhadap mencit dilakukan adaptasi dengan lingkungannya selama 1 minggu dan diberi makan dan minum standar. Hewan coba untuk penelitian dinyatakan sehat dan belum pernah digunakan untuk penelitian.

### Rancangan Penelitian

Dilakukan sintesis asam 4-klorometilbenzoil salisilat dengan reaksi Schotten-Baumann, direkristalisasi, dan ditimbang. Kristal yang diperoleh diuji kemurniannya dengan penentuan titik leleh dan kromatografi lapis tipis, dan diidentifikasi strukturnya dengan spektroskopi UV, inframerah, dan  $^1\text{H-NMR}$ . Setelah senyawa diyakini murni, dilakukan uji aktivitas analgesik pada mencit. Kemudian dilakukan analisis data dan dihitung nilai ED analgesik.

Untuk menentukan nilai  $\text{ED}_{50}$  dilakukan analisis statistik dengan cara regresi menggunakan program komputer MINITAB, sebagai variabel bebas adalah dosis, sedangkan variabel tergantung adalah prosentase hambatan nyeri.

### ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENEMUAN

Asam 4-klorometilbenzoil salisilat dihasilkan melalui reaksi asilasi antara asam salisilat dan 4-klorometilbenzoil klorida dengan menggunakan metode Schotten-Baumann. Prosentase hasil sintesis yang didapat sebesar 83,1 %.

#### Uji Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis

Hasil penentuan jarak titik leleh asam salisilat dan asam 4-klorometilbenzoil salisilat dengan alat "*Electrothermal Melting Point Apparatus*" ditunjukkan pada tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Titik Lebur Senyawa Asam 4-Klorometilbenzoil Salisilat dan Asam Salisilat

Replikasi	Titik Lebur Asam 4-Klorometilbenzoil Salisilat	Rentang titik lebur	Titik Lebur Asam Salisilat
1	158-159°C		158-160°C
2	157-158°C	157-159°C	158-160°C
3	158-159°C		158-160°C

Dari hasil penentuan jarak titik leleh senyawa hasil sintesis di atas terlihat bahwa jarak titik leleh adalah 1-2 °C yang berarti senyawa murni.

#### Uji Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Hasil Sintesis

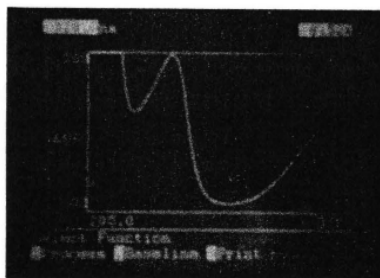
Hasil pemeriksaan kromatografi lapis tipis senyawa hasil sintesis dan senyawa pembandingan dengan menggunakan tiga fase gerak dinyatakan dengan harga Rf ditunjukkan pada tabel 2.

**Tabel 2.** Harga Rf Asam Salisilat, 4-Klorometilbenzoil Klorida dan Asam 4-Klorometilbenzoil Salisilat

Fase gerak	Rf Asam Salisilat	Rf 4-Klorometil Benzoil Klorida	Rf Asam 4-Klorometil Benzoil Salisilat
n-heksana : etanol (1:2)	0,45	0,56	0,63
aseton : etanol (9:1)	0,56	0,70	0,82
etil asetat : etanol (1:5)	0,65	0,68	0,74

### Pemeriksaan Spektrofotometri Ultraviolet

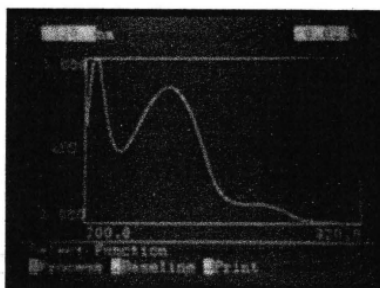
Gambar spektrum ultraviolet dari asam salisilat dan senyawa hasil sintesis asam 4-klorometilbenzoil salisilat dalam pelarut etanol ditunjukkan pada gambar 1.



**Gambar 1.** Spektrum ultraviolet asam salisilat dengan pelarut etanol.

Hasil penentuan panjang gelombang asam salisilat adalah 236 nm dan 304 nm.

Gambar spektrum ultraviolet dari senyawa hasil sintesis asam 4-klorometilbenzoil salisilat dalam pelarut etanol ditunjukkan pada gambar 2.



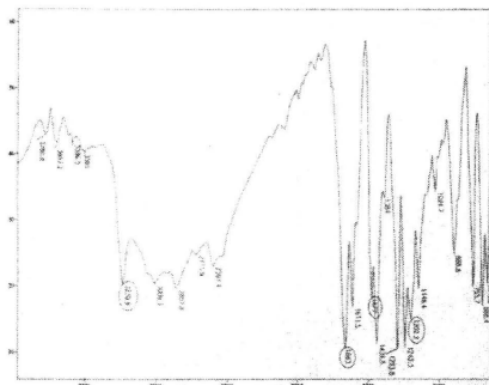
**Gambar 2.** Spektrum ultraviolet asam 4-klorometilbenzoil salisilat dengan pelarut etanol.

Hasil penentuan panjang gelombang asam 4-klorometilbenzoil salisilat adalah 274 nm, 236 nm, 204 nm.

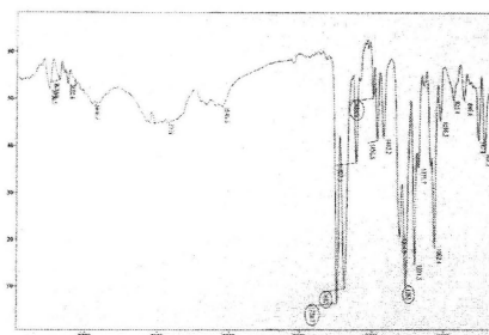
Dari kedua spektrum di atas, dapat dilihat bahwa terjadi pergeseran puncak serapan pada panjang gelombang 304 nm dari asam salisilat menjadi 274 nm pada asam 4-klorometilbenzoil salisilat. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah berbeda dari senyawa awal.

### Pemeriksaan Spektrofotometri Inframerah Senyawa Hasil Sintesis

Spektrum inframerah asam salisilat dan senyawa hasil sintesis asam 4-klorometilbenzoil salisilat ditunjukkan pada gambar 3 dan 4. Karakteristik spektrum asam salisilat dan asam 4-klorometilbenzoil salisilat pada tabel 3.



**Gambar 3.** Gambar spektrum inframerah asam salisilat dalam pelet KBr.



**Gambar 4.** Gambar spektrum inframerah asam 4-klorometilbenzoil salisilat dalam pelet KBr.

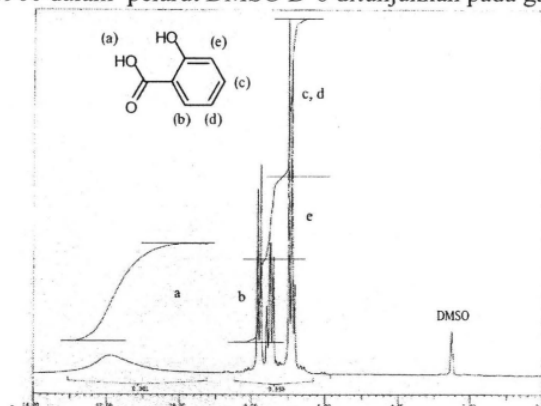
**Tabel 3.** Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Asam Salisilat dan Asam 4-Klorometilbenzoil Salisilat

Ikatan kimia	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )		Pustaka (Fessenden, 1997)
	Asam salisilat	Asam 4-klorometil benzoil salisilat	
O-H	3230	-	3100-3650
C=O ester	-	1739	1730-1750
C=O asam	1663	1687	1650-1800
C=C aromatis	1477	1486	1475-1600
C-O ester	-	1263	1000-1300

Pada senyawa hasil sintesis terdapat C=O ester dan C=O asam, sedangkan pada asam salisilat hanya ada C=O asam sehingga dapat diduga bahwa senyawa baru yang dihasilkan adalah suatu ester yang masih mempunyai gugus asam.

### Spektrometri $^1\text{H}$ -RMI Senyawa Hasil Sintesis

Hasil penentuan letak dan jenis proton asam salisilat menggunakan spectrometer Hitachi FTNMR 1900 dalam pelarut DMSO D-6 ditunjukkan pada gambar 5 dan tabel 4.

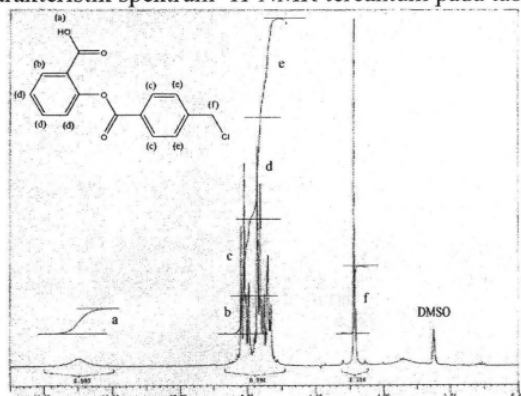


Gambar 5. Spektrum  $^1\text{H}$ -RMI asam salisilat dengan menggunakan pelarut DMSO D-6.

Tabel 4. Karakteristik Spektrum  $^1\text{H}$ -RMI Asam Salisilat

Geseran kimia $\delta$ (ppm)	Multiplisitas	Data integrasi proton NMR (cm)	Data integrasi	Atom H dari
12,09	Singlet	4,1	1	COOH (a)
7,84	Duplet	3,5	1	Cincin aromatis (b)
7,58	Triplet	3,4	1	Cincin aromatis (c)
6,99	Triplet	3,4	1	Cincin aromatis (d)
6,83	Duplet	3,5	1	Cincin aromatis (e)

Hasil spektrum  $^1\text{H}$ -NMR dari senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat ditunjukkan pada gambar 6 dan karakteristik spektrum  $^1\text{H}$ -NMR tercantum pada tabel 5.



Gambar 6. Spektrum  $^1\text{H}$ -RMI asam 4-klorometilbenzoil salisilat dengan menggunakan pelarut DMSO D-6.



**Tabel 5.** Karakteristik Spektrum  $^1\text{H}$ -RMI Asam 4-Klorometilbenzoil Salisilat

Geseran kimia $\delta$ (ppm)	Multiplitas	Data integrasi proton NMR (cm)	Data integrasi	Atom H dari
13,00	Singlet	1,1	1	COOH (a)
8,13	Duplet	1,6	1	Cincin aromatis (b)
8,04	Duplet	3,5	2	Cincin aromatis (c)
7,97	Duplet			
7,87	Duplet	5,0	3	Cincin aromatis (d)
7,64	Triplet			
7,56	Triplet			
7,42	Duplet	3,9	2	Cincin aromatis (e)
7,33	Duplet			
4,88	Singlet	3,0	2	$\text{CH}_2\text{Cl}$

### Pengamatan Respon Nyeri

Pengujian aktivitas analgesik dilakukan dengan cara menghitung frekuensi respons nyeri pada hewan coba mencit, dimana mencit menggeliat sesudah diberi perlakuan.

$\text{ED}_{50}$  hambatan nyeri dihitung berdasarkan data dosis dan prosentase hambatan nyeri dengan analisis statistik regresi. Diperoleh  $\text{ED}_{50}$  asetosal dan  $\text{ED}_{50}$  asam 4-klorometilbenzoil salisilat yang masing-masing sebesar 20,83 mg/kg BB dan 11,31 mg/kg BB.

### Interpretasi Penemuan

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa baru turunan asam salisilat. Senyawa ini disintesis dengan mereaksikan asam salisilat dan 4-klorometilbenzoil klorida. Dalam proses sintesis senyawa ini, digunakan piridin untuk mengikat HCl yang terbentuk selama reaksi berlangsung. Pada proses rekristalisasi, digunakan etanol 60% untuk mendapatkan senyawa hasil sintesis yang murni. Senyawa hasil sintesis yang didapatkan sebanyak 83,1%.

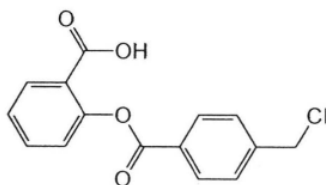
Untuk mengetahui apakah senyawa hasil sintesis merupakan senyawa baru, dilakukan pemeriksaan organoleptis, pemeriksaan kemurnian, dan identifikasi struktur. Pemeriksaan organoleptis meliputi bentuk, warna, dan bau. Pemeriksaan kemurnian dengan penentuan titik leleh dan KLT (kromatografi lapis tipis). Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometri UV (ultraviolet), spektrofotometri IR (inframerah), dan spektrometri  $^1\text{H}$ -RMI. Berdasarkan pemeriksaan organoleptis, senyawa hasil sintesis berupa serbuk, berwarna putih, dan tidak berbau. Pada pemeriksaan kemurnian melalui penentuan titik leleh, didapatkan titik leleh senyawa hasil sintesis berkisar antara 157–159°C. Beda rentang 2°C menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis murni (Doyle & Mungall, 1980). Pada pemeriksaan kemurnian menggunakan KLT dengan menggunakan tiga macam fase gerak dengan tingkat kepolaran yang berbeda, menunjukkan perbandingan yang jelas antara harga Rf senyawa asam salisilat, senyawa 4-klorometilbenzoil klorida, dan senyawa hasil sintesis. Dari noda yang dihasilkan dapat disimpulkan bahwa diperoleh senyawa tunggal hasil sintesis.

Pada identifikasi struktur dengan spektrofotometer ultraviolet dapat dilihat perbedaan asam salisilat dan senyawa hasil sintesis. Perbedaan dapat dilihat melalui pergeseran puncak serapan dan hilangnya puncak serapan. Pada asam salisilat diperoleh puncak serapan 304 nm dan 236 nm, sedangkan pada senyawa hasil sintesis diperoleh puncak serapan 274 nm, 236 nm dan 204 nm.. Hilangnya puncak serapan 304 nm dikarenakan adanya substitusi 4-klorometilbenzoil pada gugus -OH pada asam salisilat. Adanya substitusi 4-klorometilbenzoil pada gugus -OH dapat juga dilihat dari profil spektrum IR senyawa hasil sintesis. Pada profil spektrum IR asam salisilat gugus fungsi -OH didapatkan pada bilangan

gelombang 3230, sedangkan pada profil spektrum IR senyawa hasil sintesis tidak ada. Hilangnya gugus fungsi -OH dimungkinkan terbentuknya suatu ester. Hal ini dibuktikan dengan didapatkannya gugus fungsi C-O ester pada profil spektrum senyawa hasil sintesis pada bilangan gelombang 1263.

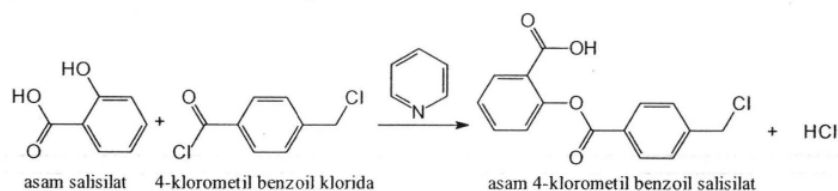
Pada spektrofotometer IR tidak dapat digunakan untuk mengidentifikasi struktur senyawa hasil sintesis, oleh karena itu digunakan pemeriksaan  $^1\text{H-NMR}$  untuk mengetahui jumlah proton. Dari data integrasi proton asam salisilat dapat diketahui bahwa asam salisilat memiliki 1 cincin aromatis. Pada data integrasi proton senyawa hasil sintesis dapat diketahui bahwa senyawa hasil sintesis memiliki 2 cincin aromatis. Pada pemeriksaan  $^1\text{H-NMR}$  maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis yang terbentuk adalah suatu ester dengan cincin aromatis.

Dari data interpretasi diatas dapat disimpulkan struktur senyawa hasil sintesis adalah sebagai berikut :



**Gambar 7.** Struktur molekul asam 4-klorometilbenzoil salisilat (asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat).

Adapun reaksi pembentukan senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat :



**Gambar 8.** Reaksi pembentukan asam 4-klorometil benzoil salisilat.

Untuk mengetahui efek analgesik pada senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat ini, maka dilakukan uji aktivitas analgesik. Pada penelitian ini, pengujian aktivitas analgesik dilakukan dengan metode stimulasi kimia, dengan cara induksi kimia (*writhing test*), sebagai penginduksi nyeri digunakan larutan asam asetat 0,6 % yang diberikan pada mencit (*Mus musculus*) secara intraperitoneal. Metode *writhing test* dipilih karena metode ini mudah dan sederhana untuk golongan analgesik lemah.

Hasil uji aktivitas analgesik berupa jumlah frekuensi geliat mencit dari kelompok senyawa uji (asam 4-klorometilbenzoil salisilat), kelompok senyawa pembanding (asam asetilsalisilat), dan kelompok kontrol (CMC-Na 0,5%). Untuk mengetahui perbedaan frekuensi geliat yang bermakna antara kelompok uji, kelompok pembanding, dan kelompok kontrol, maka dilakukan uji ANAVA pada harga  $\alpha = 0,05$ . Dari hasil perhitungan ANAVA diperoleh harga  $P=0,000$  yang berarti harga  $P < \alpha$ , berarti ada perbedaan frekuensi geliat yang bermakna antara kelompok uji, kelompok pembanding, dan kelompok kontrol. Untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda selanjutnya dilakukan uji HSD. Setelah diketahui ada perbedaan yang bermakna antar frekuensi geliat, maka selanjutnya dilakukan perhitungan prosentase hambatan nyeri tiap dosis dari kelompok senyawa uji dan kelompok senyawa pembanding terhadap kelompok kontrol.

Berdasarkan data dosis dan prosentase hambatan nyeri, dihitung harga ED<sub>50</sub> dengan analisis statistik menggunakan program Minitab 15. Dari hasil perhitungan tersebut, didapatkan hasil harga ED<sub>50</sub> senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED<sub>50</sub> senyawa asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB. Hal tersebut menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat lebih tinggi daripada aktivitas analgesik senyawa asam asetilsalisilat.

Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia yaitu sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Peningkatan sifat lipofilik ditunjukkan dengan harga log P dari asam 4-klorometilbenzoil salisilat = 3,73, sedangkan harga log P dari asam asetilsalisilat = 1,21. Peningkatan lipofilitas dari senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat disebabkan oleh penambahan gugus 4-klorometilbenzoil dan menyebabkan senyawa lebih mudah menembus membran.

Hasil uji aktivitas biologis yang telah dilakukan dapat digunakan sebagai dasar untuk mengembangkan senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat sebagai calon obat analgesik. Namun masih harus melalui berbagai macam studi dan penelitian lebih lanjut, seperti uji pra klinis dan klinis, untuk memperoleh informasi yang lengkap, dari aspek farmakologi, farmakodinamik dan farmakokinetik maupun toksikologi senyawa.

### KESIMPULAN

Senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat dapat disintesis dari asam salisilat dan 4-klorometilbenzoil klorida dengan metode Schotten-Baumann dan dengan persentase hasil sebesar 83,08 %.

Senyawa asam 4-klorometilbenzoil salisilat mempunyai aktivitas analgesik yang lebih baik daripada asam asetilsalisilat.

### DAFTAR PUSTAKA

- Handoko, L.I., 2007. Sintesis asam benzoil salisilat dan uji aktivitas analgesik terhadap mencit. *Skripsi Sarjana Farmasi*. Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C., 2001. *Farmakologi: Ulasan Bergambar*. (Agoes, A., penerjemah). Widya Medika, Jakarta, p. 404.
- Purwanto & Susilowati, R., 2000. Hubungan struktur-aktivitas obat analgetika. In: Siswandono & Soekardjo, B. (Eds.), *Kimia Medisinal 2*. Airlangga University Press, Surabaya, pp. 283, 291-2, 295.
- Sutikno, D.A., 2007. Sintesis asam 4-metilbenzoil salisilat dan uji aktivitas analgesik terhadap mencit. *Skripsi Sarjana Farmasi*. Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Doyle, M.P., Mungall, W.S., 1980. *Experimental of Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, New York, pp. 24-34.

# Synthesis of 4-Chloromethylbenzoyl Salicylic Acid and The Analgesic Activity on Mice (*Mus musculus*)

## ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

18%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[e-journal.usd.ac.id](http://e-journal.usd.ac.id)

Internet Source

6%

2

[farmasi.unpad.ac.id](http://farmasi.unpad.ac.id)

Internet Source

6%

3

[repository.wima.ac.id](http://repository.wima.ac.id)

Internet Source

6%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On