

# Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Zn(II) Sulfametoksazol dan Schiff Base dari Sulfametoksazol dan Vanillin serta Uji Aktivitas Antibakteri *Salmonella thypi*

NILDA LELY\*, SHOHIBAH YULISA DAN LASMARYNA SIRUMAPEA

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang

**Intisari:** Telah dilakukan sintesis senyawa kompleks dari logam Zn(II) dengan sulfametoksazol dan Schiff base dari sulfametoksazol dan vanillin. Senyawa-senyawa yang telah terbentuk dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer FT IR dan diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943 menggunakan metode difusi agar. Hasil karakterisasi senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) didapatkan pergeseran bilangan gelombang pada gugus sulfon dari 1149,57  $\text{cm}^{-1}$  menjadi 1141,86  $\text{cm}^{-1}$  dibanding sulfametoksazol. Hasil karakterisasi senyawa Schiff base didapatkan puncak pada bilangan gelombang 1581,63  $\text{cm}^{-1}$  yang mengindikasikan bahwa gugus azomethine (-CH=N) telah terbentuk. Pada karakterisasi senyawa kompleks Schiff base-Zn(II) didapatkan puncak pada bilangan gelombang 1589,34  $\text{cm}^{-1}$  yang mengindikasikan bahwa senyawa kompleks telah terbentuk. Pada pengujian aktivitas antibakteri digunakan pembandingan sulfametoksazol dengan konsentrasi 10000 ppm. Pada konsentrasi 2500 ppm, 5000 ppm, 10000 ppm, dan 15000 ppm, aktivitas antibakteri senyawa kompleks Schiff base-Zn(II) bisa melebihi aktivitas antibakteri sulfametoksazol dan senyawa hasil sintesis lainnya. Pada konsentrasi yang sama, aktivitas antibakteri senyawa Schiff base bisa melebihi aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) dan sulfametoksazol. Pada konsentrasi yang sama pula, aktivitas antibakteri senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) bisa melebihi aktivitas antibakteri dari sulfametoksazol.

**Kata kunci:** sulfametoksazol, Schiff base, Zn(II), vanilin, *Salmonella thypi* ATCC 19943

**Abstract:** The complexes from metal Zn(II) with sulfamethoxazole and Schiff base from sulfamethoxazole and vanillin has been synthesized. All of compounds that have been formed were characterized by spectrophotometer FT IR and tested its antibacterial activity to by *Salmonella thypi* ATCC 19943 using agar diffusion method. Results of characterization complex sulfamethoxazole-Zn(II) showed the different wave number in sulfon group from 1149,57  $\text{cm}^{-1}$  to 1141,86  $\text{cm}^{-1}$  compared to sulfamethoxazole. Schiff base characterization gave wave number at 1581,63  $\text{cm}^{-1}$  which indicate the azomethine group has been formed. The complexes Schiff base and Zn(II) gave larger wave number 1589  $\text{cm}^{-1}$ , that provided the complexes has been formed. On antibacterial activity tested, sulfamethoxazole is used as comparator with concentration 10000 ppm. At 2500 ppm, 5000 ppm, 10000 ppm, and 15000 ppm, complex Schiff base Zn(II) have better antibacterial activity than sulfamethoxazole and the other compound that have been synthesized. At same concentration, antibacterial activity of Schiff base could exceed complex sulfamethoxazole-Zn(II) and sulfamethoxazole. At same concentration, antibacterial activity of complex sulfamethoxazole-Zn(II) could exceed antibacterial activity from sulfamethoxazole.

**Keywords:** sulfamethoxazole, Schiff base, Zn(II), vanilin, *Salmonella thypi* ATCC 19943

\*Corresponding Author: nildalely@gmail.com

## 1 PENDAHULUAN

Sulfametoksazol merupakan antibiotik golongan sulfonamida yang banyak

digunakan untuk mengobati berbagai penyakit infeksi [1]. Pada penggunaannya, sulfametoksazol sering dikombinasikan dengan trimetoprim membentuk kotrimoksazol untuk meningkatkan

efektifitas klinik dan mengurangi resistensi. Salah satu infeksi yang dapat diobati dengan kotrimoksazol adalah infeksi saluran cerna yang disebabkan oleh *Salmonella thypi* [2,3]. Kotrimoksazol digunakan untuk mengobati demam tifoid pada lini pertama setelah *Salmonella thypi* resisten terhadap obat sebelumnya [4]. Tetapi hal ini tidak berlangsung lama karena pada tahun 1980-an *Salmonella thypi* menunjukkan resistensi yang simultan terhadap beberapa obat demam tifoid termasuk kotrimoksazol yang dikenal dengan kasus *Multi Drug Resistance Salmonella thypi* (MDRST) [5]. Berbagai usaha untuk meningkatkan aktivitas antimikroba banyak dilakukan. Salah satunya dengan membuat senyawa kompleks yang berhasil disintesis senyawa kompleks dari dapson (leprostatik) dengan Cu(II) lalu diuji pada bakteri *E. coli*, *K. pneumonia*, dan *S. aureus*. Hasilnya, senyawa kompleks yang disintesis memiliki aktivitas antibakteri yang lebih besar dibanding dapson itu sendiri. Pada penelitian ini, peneliti akan meningkatkan kembali aktivitas antibakteri dari sulfametoksazol terutama dalam mengobati demam tifoid. Sulfametoksazol yang sebelumnya dikombinasikan dengan trimetoprim, sekarang akan dikombinasikan dengan Zn(II) membentuk senyawa kompleks [6].

Selain dikombinasikan langsung dengan Zn(II), sulfametoksazol juga akan dikombinasikan dengan vanillin membentuk senyawa *Schiff base*. Senyawa *Schiff base* mempunyai aktivitas anti bakteri [7]. Komplek sulfametoksazol *Schiff base* mempunyai aktivitas biologi [8]. Senyawa *Schiff base* merupakan senyawa yang dibentuk dari kondensasi antara amin primer dengan senyawa karbonil dan akan menghasilkan senyawa yang memiliki aktivitas antimikroba [9]. Vanillin telah digunakan sebagai komponen pembentuk senyawa *Schiff base* yang dikondensasi dengan berbagai amin primer dan terbentuklah senyawa yang memiliki aktivitas antimikroba. Kemudian ketiganya direaksikan kembali senyawa *Schiff base* dengan logam-logam seperti Cr(III), Mn(II),

Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), dan Cd(II) untuk membentuk senyawa kompleks [13]. Ternyata sifat antimikroba dari senyawa kompleks yang dihasilkan lebih baik dibanding senyawa *Schiff base*. Pada penelitian ini, senyawa *Schiff base* yang telah disintesis akan direaksikan kembali dengan logam Zn(II) untuk membentuk senyawa kompleks. Selanjutnya senyawa *Schiff base* dan senyawa-senyawa kompleks yang telah disintesis akan diuji aktivitas antibakterinya pada *Salmonella thypi* dan hasilnya akan dibandingkan dengan aktifitas antibakteri dari sulfametoksazol [10, 11, 12].

## 2 KAJIAN PUSTAKA

### Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks atau senyawa koordinasi adalah senyawa yang dibentuk antara dua senyawa kimia dengan mekanisme donor-akseptor elektron yang dapat terjadi karena adanya ikatan kovalen koordinasi antara logam transisi dengan satu atau lebih ligan (Sukardjo, 1999 dan Sudjadi, 2008). Ion-ion dari logam transisi memiliki orbital-orbital kosong yang dapat menerima pasangan elektron pada pembentukan ikatan dengan molekul atau anion tertentu membentuk ion kompleks (Vogel, 1990) [14].

### Teori Senyawa *Schiff Base*

Senyawa *Schiff base* pertama kali ditemukan oleh Schiff pada tahun 1864 (Laksmi, 2012). Senyawa *Schiff base* adalah senyawa yang dibentuk dari kondensasi antara amin primer dengan senyawa karbonil yang memberikan gugus imina atau azomethine yang mengandung ikatan CH = N [9].



Amin Primer Senyawa Karbonil Senyawa *Schiff base* Air (Aldehid)

Gambar 1. Reaksi Pembentukan Senyawa *Schiff base*

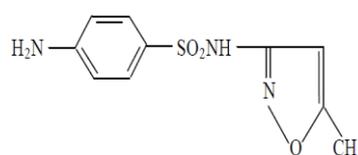
*Schiff base* biasanya digunakan sebagai ligan dan pembentukan senyawa kompleksnya dengan logam merupakan hal yang banyak dibahas belakangan ini [9]. *Schiff base* yang dihasilkan dari amin aromatik dan aldehid aromatik banyak digunakan diberbagai bidang

seperti biologi, kimia anorganik, dan analisa kimia [12]. *Schiff base* dari aldehid alifatik relatif tidak stabil dan dapat dengan mudah mengalami polimerisasi, sementara aldehid aromatik mempunyai sistem konjugasi yang efektif dan lebih stabil [15].

### Sulfametoksazol

Rumus struktural

:



Rumus Molekul

:

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$  (4-amino-N-(5-methylsokxazol-3-yl)benzenesulfonamide)

Bobot molekul

:

253, 28

Pemerian

:

Serbuk hablur, putih sampai hampir putih, dan praktis tidak berbau

Kelarutan

:

Praktis tidak larut dalam air, dalam eter, dan dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam larutan natrium hidroksida encer; dan agak sukar larut dalam etanol [16].

Sulfametoksazol merupakan sulfonamida turunan dari sulfanilamid dan mempunyai peranan sebagai obat antibakteri dengan absorpsi dan ekskresi yang cepat [14]. Sulfametoksazol mempunyai spektrum antibakteri yang luas (*broad spectrum*) dan bersifat bakteriostatik. Obat ini sering diberikan pada pasien dengan infeksi saluran cerna, infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, dan infeksi sistemik lainnya dalam bentuk kombinasinya dengan trimetoprim [9].

### 3 METODE PENELITIAN

#### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini

antara lain seperangkat alat refluks, seperangkat alat vakum, autoklaf, batang pengaduk, beker glass, cawan petri, erlenmeyer, gelas ukur, *hotplate*, inkubator, jangka sorong, jarum ose, labu takar, *laminar air flow*, lampu spiritus, pinset, pipet volumetrik, spatel, spektrofotometer FT IR, spektrofotometer UV-Vis, tabung reaksi, dan timbangan analitik.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain sulfametoksazol (4-amino-N-(5-methylsokxazol-3-yl)benzenesulfonamide), vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid), Zink Sulfat ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ), DMF, etanol, metanol, aqua dest, alumunium foil, cakram steril, kapas, kasa steril, kertas *whatman*, NaCl fisiologis, nutrien agar, dan bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943.

## Sintesis Senyawa Kompleks Sulfametoksazol dengan Logam Zn(II)

Sintesis senyawa kompleks dari sulfametoksazol dengan logam Zn(II) dilakukan dengan mencampurkan 10 mmol sulfametoksazol dalam metanol dan 10 mmol logam Zn(II) dari  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  dalam aquadest lalu direfluks selama 5 jam. Presipitasi (lapisan endapan) kemudian dipisahkan dari campuran reaksi dengan cara filtrasi (penyaringan). Residu yang dihasilkan dicuci dengan etanol dan dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering lalu timbang sampai diperoleh berat konstan [17].

## Sintesis Senyawa Schiff base dan Kompleksnya

**Sintesis Senyawa Schiff base,** Senyawa Schiff base sebagai ligan dibuat dengan mencampurkan 10 mmol sulfametoksazol dan 10 mmol vanillin dalam metanol lalu refluks selama 6 jam. Larutan yang dihasilkan kemudian divakum dan didiamkan pada suhu kamar sampai terbentuk kristal. Kristal yang dihasilkan dicuci dengan etanol dan dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering lalu timbang sampai diperoleh berat konstan (Joshi dan Pawar, 2011).

**Sintesis Senyawa Kompleks Schiff base dengan logam Zn(II),** Sintesis senyawa kompleks Zn(II) dengan ligan Schiff base dilakukan dengan mencampurkan 2,5 mmol ligan Schiff base dalam metanol dan 2,5 mmol logam Zn(II) dari  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  dalam aqua dest lalu direfluks selama 9 jam. Larutan yang dihasilkan kemudian divakum dan didiamkan pada suhu kamar sampai terbentuk kristal. Kristal yang dihasilkan dicuci dengan etanol dan dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering lalu timbang sampai diperoleh berat konstan [11].

## Karakterisasi Senyawa Schiff base dan Senyawa-Senyawa Kompleks

Karakterisasi gugus fungsi dengan menggunakan spektrofotometer FT IR bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa Schiff base dan senyawa-senyawa kompleks yang disintesis sudah terbentuk.

## Pembuatan Larutan Uji Berbagai Konsentrasi

Zat uji yang digunakan sebagai pembanding (sulfametoksazol) dibuat dengan konsentrasi 2500 ppm, 5000 ppm, 7500 ppm, dan 10000 ppm. Sedangkan zat-zat uji lainnya yaitu senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II), senyawa Schiff base sulfametoksazol-vanillin, dan senyawa kompleks Schiff base-Zn(II), dibuat masing-masing dengan konsentrasi 2500 ppm, 5000 ppm, 10000 ppm, dan 15000 ppm dengan pelarut DMF.

## Pembuatan Media Pembenihan

Timbang sebanyak 28 gram serbuk nutrisi agar (siap pakai), larutkan ad 1 liter aquadest lalu panaskan sampai mendidih dan larut seluruhnya. Kemudian sterilkan dalam autoklaf pada suhu 121° C dan selama 15 – 20 menit.

## Pemilihan Bakteri Uji

Pemilihan bakteri uji dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Palembang, yang telah diisolasi dan diidentifikasi sebagai bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943. Peremajaan bakteri uji dilakukan dengan menginokulasi 1 – 2 ose biakan murni dari stok agar miring ke media agar miring yang baru kemudian diinkubasi pada suhu 30°C – 37°C selama 24 – 48 jam.

## Pembuatan Suspensi Bakteri

Koloni bakteri disuspensikan kedalam NaCl fisiologis dan diukur kekeruhan suspensi bakteri uji dengan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang ( $\lambda$ ) 580 nm dengan transmitansi 25% [16].

## Uji Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri

0,1 ml tetes suspensi bakteri di masukkan tabung reaksi yang telah berisi media nutrisi agar sebanyak 10 ml. Setelah homogen, tuang diatas cawan petri yang berisi 10 ml media nutrisi agar

yang telah memadat lalu ratakan. Cawan petri tersebut digoyang beberapa kali secara horizontal. Kemudian dibiarkan pada suhu kamar selama 15 menit. Suspensi bakteri yang telah diencerkan tadi ditempatkan pada cawan petri untuk masing-masing larutan zat uji dan pengujian dilakukan sebanyak tiga kali (triplo). Cakram steril dicelupkan kedalam masing-masing konsentrasi larutan zat uji yang telah disiapkan kemudian diletakkan agar inokulum. Semua cawan petri diinkubasi pada suhu 30°C – 37°C selama 24 – 48 jam. Kemudian diukur diameter zona bening (*clear zone*) dengan menggunakan jangka sorong.

## 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### Sintesis senyawa

Sintesis senyawa kompleks dari 10 mmol sulfametoksazol dan 10 mmol logam Zn(II) dari ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O menghasilkan senyawa kompleks berupa kristal yang berwarna putih sebanyak 4,512 g. Sintesis senyawa *Schiff base* dari 10 mmol sulfametoksazol dan 10 mmol vanillin menghasilkan senyawa *Schiff base* berupa kristal yang berwarna kuning sebanyak 3,654g. Sintesis senyawa kompleks dari 2,5 mmol ligan *Schiff base* dan 2,5 mmol logam Zn(II) dari ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O menghasilkan senyawa kompleks berupa kristal yang berwarna coklat sebanyak 1,083 g. Berat senyawa hasil sintesis sudah sesuai dengan perhitungan mmol senyawa yang disintesis.

### Karakterisasi gugus fungsi

Karakterisasi gugus fungsi dari senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) menggunakan spektrofotometer FT IR menunjukkan terjadinya pergeseran bilangan gelombang pada gugus sulfon (-SO<sub>2</sub>). Dimana pada sulfametoksazol murni gugus tersebut berada pada bilangan gelombang 1149,57 cm<sup>-1</sup> sedangkan pada senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II), gugus sulfon berada pada bilangan gelombang 1141,86 cm<sup>-1</sup>. Karakterisasi gugus fungsi dari senyawa *Schiff base* menggunakan spektrofotometer FT IR menunjukkan bahwa senyawa *Schiff base* telah terbentuk. Hal ini ditandai dengan adanya serapan gugus azomethine pada bilangan gelombang 1581,63 cm<sup>-1</sup>. Karakterisasi gugus

fungsi dari senyawa kompleks *Schiff base*-Zn(II) menggunakan spektrofotometer FT IR menunjukkan terjadinya pergeseran bilangan gelombang dari gugus azomethine yaitu pada 1589,34 cm<sup>-1</sup> yang menandakan bahwa senyawa kompleks telah terbentuk.

### Aktivitas antibakteri

1. Hasil uji aktivitas antibakteri dari sulfametoksazol terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943 adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Hasil Pengukuran Diameter Hambat Sulfametoksazol terhadap Bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943

Konsentrasi (ppm)	Diameter Hambat (mm)			Diameter Hambat Rata-Rata (mm) ± SD
	1	2	3	
2500	7,5	7,2	7,8	7,5 ± 0,3
5000	7,9	8,1	8,3	8,1 ± 0,2
7500	9,2	9,6	9,7	9,5 ± 0,26
10000	11,2	10,7	11,5	11,1 ± 0,41
Kontrol -	-	-	-	-

2. Hasil uji aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943 adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Hasil Pengukuran Diameter Hambat Senyawa Kompleks Sulfametoksazol-Zn(II) Terhadap Bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943

Konsentrasi (ppm)	Diameter Hambat (mm)			Diameter Hambat Rata-Rata (mm) ± SD
	1	2	3	
2500	7,6	7,6	7,9	7,7 ± 0,17
5000	8,8	8,7	8,3	8,6 ± 0,26
10000	12,9	13	12,5	12,8 ± 0,26
15000	14,8	15,4	15,3	15,1 ± 0,33
Kontrol +	10,9	11,1	10,7	10,9 ± 0,2
Kontrol -	-	-	-	-

3. Hasil uji aktivitas antibakteri dari senyawa *Schiff base* terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943

Tabel 3. Hasil Pengukuran Diameter Hambat Senyawa *Schiff base* Terhadap Bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943

Konsentrasi (ppm)	Diameter Hambat (mm)			Diameter Hambat Rata-Rata (mm) $\pm$ SD
	1	2	3	
2500	8,2	7,7	7,8	7,9 $\pm$ 0,26
5000	9,8	10,3	9,9	10,0 $\pm$ 0,26
10000	14,5	14,7	15,0	14,7 $\pm$ 0,25
15000	17,5	17,2	18,1	17,6 $\pm$ 0,46
Kontrol +	12,6	12,2	11,8	12,2 $\pm$ 0,4
Kontrol -	-	-	-	-

4. Hasil uji aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks *Schiff base*-Zn(II) terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943 adalah sebagai berikut :

Tabel 4. Hasil Pengukuran Diameter Hambat Senyawa Kompleks *Schiff base*-Zn(II) Terhadap Bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943

Konsentrasi (ppm)	Diameter Hambat (mm)			Diameter Hambat Rata-Rata (mm) $\pm$ SD
	1	2	3	
2500	11,5	11,4	11,9	11,6 $\pm$ 0,26
5000	14,2	13,5	13,7	13,8 $\pm$ 0,36
10000	16,0	16,5	16,1	16,2 $\pm$ 0,26
15000	19,9	19,4	18,6	19,3 $\pm$ 0,65
Kontrol +	13,0	12,7	12,2	12,6 $\pm$ 0,41
Kontrol -	-	-	-	-

Pengujian aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II), senyawa *Schiff base*, dan senyawa kompleks *Schiff base*-Zn(II) dengan metode difusi agar menunjukkan bahwa semua senyawa hasil sintesis memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella thypi* ATCC 19943 yang lebih besar dibanding sulfametoksazol. Dan senyawa kompleks *Schiff base*-Zn(II) memiliki aktivitas antibakteri yang paling besar.

## 5 KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Terbentuknya senyawa kompleks antara sulfametoksazol dan logam Zn(II), senyawa *Schiff base* antara sulfametoksazol dan vanillin dan senyawa kompleks antara senyawa *Schiff base* dan logam Zn(II).
2. Adanya aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks *Schiff base*(sulfametoksazol dengan vanilin)-Zn(II), senyawa *Schiff base*, senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) dan

sulfametoksazol terhadap bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943.

3. Terjadi peningkatan aktivitas antibakteri dari senyawa kompleks *Schiff base*(sulfametoksazol dengan vanilin)-Zn(II), senyawa *Schiff base* dan senyawa kompleks sulfametoksazol-Zn(II) dibandingkan aktivitas antibakteri sulfametoksazol terhadap bakteri *Salmonella thypi* ATCC 19943.

## REFERENSI

- [1] Sukandar, Elin Yulinah; Andrajati, Retnosari; Sigit, Joseph I.; Adnyana, I Ketut; Setiadi, Adji P.; dan Kusnandar. (2009). *Iso farmakoterapi*. Jakarta: PT ISFI Penerbitan.
- [2] Tjay, Tan Hoan dan Rahardja, Kirana.(2002). *Obat-obat penting*. Jakarta: PT Gramedia.
- [3] Setiabudy, Rianto; H., Istiantoro Yati; Gan, Vincent H. S.; dan Marlina, Yanti.(2007). *Farmakologi dan terapi*. (Edisi V). Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- [4] Mirza, S.; S., Karniki; Z., Maman K.; J., Beeching N.; dan Hart, C. A. (2000). Analysis of plasmid and chromosom DNA of muti drug- resistance *Salmonella enteric* serovar *thypi* from Asia. *Journal Clin. Microbial*, vol 38(52), p. 1449-1455.
- [5] Yenny dan Herwana, Elly. (2007). Resistensi dari bakteri enterik: aspek global terhadap antimikroba. *Universa Medica*, vol.26(1), p. 46-56.
- [6] Tella, Adedibu C. dan Obaleye, Joshua A. (2009).Cooper(II) complexes of 4, 4-diaminodiphenylsulphone: synthesis, characterization and biological studies. *E- Journal of Chemistry*, vol.6(S1), p. S311-S323.
- [7] Amanullah, Malik; Sadozai, Sher Khan; Hassan, Zonera; Rauf, Abdur; dan Iqbal, Muhammad. (2011). Cytotoxic, antibacterial activity and physic-chemical of some acid catalyzed Schiff

- bases. *African Journal of Biotechnology*, vol. 10(2), p.209-213.
- [8]El-Nawawy, M. A.; Faraq, R. S.; Sabbah, I. A.; dan Abu-Yamin, M. (2011).Synthesis, spectroscopic, thermal studies and biological activity of a new sulfamethoxazole schiff base and its copper complexes.*International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*,vol.2(12), p. 3143-3148.
- [9]Kumar, Gajendra; Kumar, D.; Singh, C. P.; Kumar, A.; dan Rana, B. (2010). Synthesis, physical characterization and antimicrobial activity of trivalent metal *Schiff base* complexes. *Journal Serb.Chem.Soc*, vol 75(5), p. 629-637.
- [10]Suresh, M. S. dan Prakash, V. (2010). preparation, characterization, and microbiological studies of Cr(III), Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) dan Cd(II) chelates of Schiff base derived from vanillin and 4-amino antipyrine. *Int.J.Phys*, vol 6(9), p. 2203-2211.
- [11]Joshi, Sunil dan Pawar, Vatsala. (2011). Synthesis and biological studies of Mn (II), Co (II), Zn (II), and Ni (II) complexes derived from O, N donor schiff base of sulphamethoxazole. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, vol.2(1), p. 170-178.
- [12]Laksmi, Santha dan B., Rizwana. (2012). Synthesis, characterisation and antimicrobial studies of Zn (II), Ni (II) and Cu(II) complexes of schiff base derived from O-vanillin and N-allyl thiourea. *International Journal of ChemTech Research*, vol.4(1), p. 464-473.
- [13]Reddy, Rama Krishna; P, Suneetha; S, Karigar; H, Manjunath; N, Mahendra. (2008). Cobalt(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II), UO<sub>2</sub>(VI) and th(IV) complexes from ONNN *Schiff base* ligand. *J. Chil. Chem. Soc*, vol 53(4), p. 1653-1656.
- [14]Vogel.(1990). Buku teks analisis anorganik kualitatif makro dan semimikro, diterjemahkan oleh Setiono, L. & Pudjatmaka, A. H. (Edisi ke-5, bagian I). Jakarta: PT Kalman Media Pustaka
- [15]Arulmurugan, S.; Kavitha, H. P.; dan Venkatraman, B. R. (2010).Biological activities of schiff base and its complexes.Rasayan J. Chem, vol.3(3), p.385-410.
- [16]Departemen Kesehatan RI. (1995). Farmakopie Indonesia. (Edisi IV). Jakarta: Dirjen POM RI.
- [17]Rahardjo, Sentot Budi; Masykur, Abu; dan Puspitaningrum, Melin. (2006). Sintesis dan karakterisasi kompleks triaquatrisulfisoksazolokobalt(II)sulfat-hidrat. *Ind. J. Chemistry*,vol 6(3), p. 275-279.