

**KOMPLEKS TEMBAGA(II) DARI  
2-TIOFENAKARBONILHIDRAZON-3-(N-METIL)-5-BROMOISATIN:  
SINTESIS DAN UJI ANTIBAKTERI**

*Copper(II) Complexes of 2-Thiophenecarbonylhydrazone-3-(N-methyl)-5-bromoisatin:  
Synthesis and Its Antibacterial Activity*

Arif Fadlan\*, Mardi Santoso, dan Ratna Ediaty

Jurusan Kimia, FMIPA, Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Kampus ITS Keputih, Surabaya 60111  
[afadlan@chem.its.ac.id](mailto:afadlan@chem.its.ac.id)

**Abstrak**

Kompleks tembaga(II) (**4a,b**) masing-masing telah berhasil disintesis dari reaksi antara 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)isatin (**3a**) dan 2-tiofenakarbonilhidra-zon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) dengan tembaga(II) asetat monohidrat. Uji aktivitas terhadap bakteri *Bacillus subtilis* menunjukkan bahwa kompleks (**4b**) memiliki daya hambat yang lebih tinggi (MIC 250 µg/mL) dari pada kompleks (**4a**) (MIC 2000 µg/mL).

**Key-words:** isatin, kompleks tembaga(II), antibakteri

**Abstract**

*Copper(II) complexes (**4a,b**) of 2-thiophenecarbonyl hydrazone of 3-(N-methyl)isatin (**3a**) and 3-(N-methyl)-5-bromoisatin (**3b**) have been synthesized. The complexes were evaluated in vitro as antibacterial agents against *Bacillus subtilis*. The complex of 2-thiophenecarbonyl hydrazone of 3-(N-methyl)-5-bromoisatin (**3b**) (MIC 250 µg/mL) exhibited better activity than complex of 2-thiophenecarbonyl hydrazone of 3-(N-methyl)-isatin (**3a**)(MIC 2000 µg/mL).*

**Kata kunci:** isatin, copper(II) complexes, antibacterial

**PENDAHULUAN**

Isatin merupakan senyawa heterosiklik yang tersebar luas di alam dengan sifat menarik dan struktur unik (Balk-Biendseil, *et.al.*, 1994; Pal, 2011). Isatin menarik karena senyawa ini diketahui memiliki potensi bioaktivitas yang beragam seperti antibakteri, antijamur, antikonvulsan, antiHIV, antidepresan, dan antiinflamasi (Pandeya, 2005). Isatin unik dengan adanya dua gugus fungsi karbonil dalam strukturnya,

karbonil keton pada posisi C-3 dan karbonil amida pada posisi C-2 (Silva, *et.al.*, 2001; Acheson, 1976).

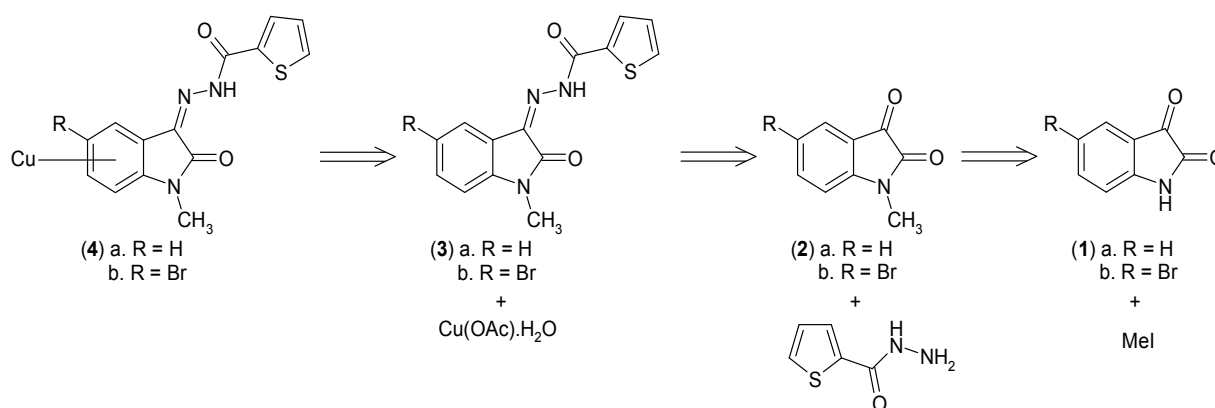
Gugus karbonil keton pada posisi C-3 isatin sangat reaktif sehingga mudah diserang oleh nukleofil (Pal, 2011). Reaksi antara isatin dan turunannya dengan hidrazina dan turunannya dapat menghasilkan produk kondensasi pada posisi C-3 berupa hidrazon, kelompok senyawa organik berstruktur dengan gugus azometin -NHN=CH-, yang

menunjukkan bioaktivitas bervariasi, satu diantaranya adalah antibakteri (Ali *et al.*, 2012; Rollas dan Küçükgülzel, 2007; Ali, 2014; Aprahaiman, 2014).

Bioaktivitas dapat ditingkatkan dengan cara modifikasi struktur. Modifikasi struktur juga dimaksudkan untuk mendapatkan senyawa-senyawa baru yang lebih stabil. Senyawa-senyawa yang semula tidak aktif dan labil secara biologis dapat menjadi aktif dan menunjukkan bioaktivitas melalui transformasi kimia (Siswandono, 1995). Modifikasi struktur dapat dilakukan dengan penggantian atom/gugus isosterik kelompok I berupa gugus halogen dan metil (Nogrady, 1992). Keberadaan gugus metil telah dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas antibakteri (Bacchi *et al.*, 2005), demikian pula dengan adanya halogen dalam suatu struktur molekul (Cerchiaro *et al.*, 2006; Canpolat *et al.*, 2005; Mendonca, 2005; Kusman, 2007). Pengompleksan dengan tembaga (II) juga dilaporkan dapat

meningkatkan aktivitas antibakteri (Rodríguez-Argüelles *et al.*, 2004; Rodríguez-Argüelles *et al.*, 2005; Bacchi *et al.*, 1999).

Sintesis dan evaluasi daya hambat terhadap bakteri dari turunan isatin dengan adanya gugus alkil, bromin, dan pengompleksan dengan tembaga (II) secara bersama masih belum dilaporkan. Berdasarkan hal ini dan sebagai kelanjutan penelitian sebelumnya maka paper ini melaporkan sintesis dan uji daya hambat terhadap bakteri *Bacillus subtilis* kompleks tembaga (II) dengan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-isatin (**3a**) dan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-5-bromoisatin (**3b**) untuk mengetahui pengaruh gugus *N*-metil, gugus bromin pada posisi C-5 unit isatin, dan pengompleksan dengan tembaga (II). Sintesis dilaksanakan dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Analisis Retrosintesis Pembentukan Kompleks (**4a,b**)

## METODE PENELITIAN

### Umum.

Isatin (**1a**) (Aldrich), 5-bromoisatin (**1b**) (Aldrich), asam 2-tiofenakarboksilat hidrazida (**4**) (Aldrich), metil iodida (Merck), natrium hidrida (Aldrich), dimetilsulfoksida (Merck), etanol (Malinckrodt), magnesium sulfat (Merck), tembaga (II) asetat monohidrat (Merck), etil asetat (Merck), *n*-heksana (Merck), diklorometana (Merck), silika gel pengering, akuades, media Mueller Hinton Broth dan Agar, bakteri *B. subtilis*. Spektrofotometer Thermo-spectronic Genesis 20, spektrofotometer Shimadzu UV-1700, spektrofotometer inframerah Buck Scientific Model 500. Cahaya ultraviolet 254/366 nm dan uap iodine digunakan untuk deteksi hasil sintesis. Alat ukur titik leleh Fischer Johns digunakan untuk penentuan titik leleh. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR diperoleh dengan spektrometer Hitachi FT-NMR R-1900 System 90 MHz dan spektrometer Delta2 NMR (500MHz) dengan TMS sebagai standar internal.

### Metoda Umum Metilasi Isatin (**1a,b**).

Metilasi isatin (**1a,b**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur yang dilaporkan da Silva *et al.* (2001) menggunakan isatin (**1a,b**) (1 ekuivalen), natrium hidrida (2 ekuivalen), metil iodida (1 ekuivalen), dan dimetilsulfoksida (10 mL) sehingga diperoleh *N*-metilisatin (**2a**) dan 5-bromo-*N*-metilisatin (**2b**) (Fadlan *et al.*, 2008).

### Metoda Umum Sintesis Hidrazon(**3a,b**).

Hidrazon(**3a,b**) diperoleh melalui adaptasi prosedur sintesis yang dilaporkan Lorenzini *et al.* (1983) menggunakan isatin (**2a,c**) (2 ekuivalen), asam 2-tiofenakarboksilat hidrazida (**4**) (2 ekuivalen), dan etanol (25 mL) sehingga diperoleh 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-isatin (**3a**) dan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-5-bromo-isatin (**3b**) (Fadlan *et al.*, 2008).

### Sintesis Kompleks (**4a**).

Komplekstembaga (II)-(**3a**) diperoleh dengan adaptasi metoda sintesis kompleks yang telah dilaporkan oleh Gup dan Gizirođlu (2006). Larutan tembaga (II) asetat monohidrat (1 ekui-valen) dalam 10 mL air dan sejumlah larutan buffer pH optimal dikocok dengan larutan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)isatin (**3a**) (1 ekuivalen) dalam 10 mL kloroform. Kompleks (**4a**) berupa padatan merah tua diperoleh setelah fasa organik dipisahkan dan diuapkan pada tekanan rendah. Titik leleh  $>300$  °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3425 s br ( $\nu\text{OH}$ ); 3073.5, 3202 s ( $\nu\text{NH}$ ); 1683, 1655 s ( $\nu\text{CO}$ ); 1605 s ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1288 s ( $\nu\text{C}-\text{O}$ ). NMR  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm) = 3,30 (6H, s, 2 $\text{CH}_3$ ), 6,89-7,40 (14H, m, ArH), 7,82 (1H, br s, NH); 14,01 (1H, s, OH).  $\lambda$  (nm) = 250, 347, 412.

### Sintesis Kompleks (**4b**).

Kompleks tembaga (II)-(**3b**) disintesis dengan mengikuti prosedur sintesis kompleks yang telah dilaporkan sebelumnya (Lorenzini *et al.*, 1983).

Campuran 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-5-bromoisatin (**3b**) (1 ekuivalen) dalam 10 mL kloroform dan tembaga (II) asetat monohidrat (1 ekuivalen) dalam 10 mL direfluks selama 60 menit. Kompleks (**4b**) berupa padatan kehijauan diperoleh setelah campuran reaksi dibiarkan semalam dan endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan metanol, dan dikeringkan. Titik leleh >300 °C. IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3074 s (νNH); 1675 s (νCO); 1597 s (νC=N); 1224 s (νC-O). NMR δ (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm) = 3,29 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 6,79-8,12 (12H, m, ArH); 8,50 (1H, s, NH). λ (nm) = 278, 349, 415.

#### Uji Bioaktivitas.

Teknik dilusi berganda (Murray *et al.*, 2003) yang dimodifikasi digunakan untuk penentuan daya hambat terhadap bakteri *B. subtilis*. Konsentrasi senyawa uji terendah yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri ditetapkan sebagai konsentrasi hambat minimum (MIC, *minimal inhibitory concentration*) dan dinyatakan dalam µg/mL. Senyawa uji dilarutkan dalam dimetilsulfoksida dengan konsentrasi awal berturut-turut 2000, 1000, 500, 250, dan 125 µg/mL diambil sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi steril yang telah berisi 1 mL suspensi bakteri uji dalam medium Mueller Hinton Broth dengan jumlah yang sesuai dengan larutan standar kekeruhan McFarland 0,5 (10<sup>8</sup> CFU/mL). Inkubasi dilakukan selama 24 jam pada temperatur 37°C. Evaluasi MIC dilakukan dengan uji

penegasan menggunakan metoda *drop plate* setelah masa inkubasi tercapai dengan cara mengambil campuran suspensi bakteri dalam media Mueller Hinton Broth dan senyawa uji sebanyak 50 µL untuk dikulturkan kembali dalam media Mueller Hinton Agar dan diinkubasi pada temperatur 37°C selama 24 jam. Kontrol pertumbuhan berupa medium Mueller Hinton Broth yang mengandung suspensi bakteri uji tanpa senyawa uji.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kompleks (4a,b)

Kompleks tembaga (II)-(3a) diperoleh dengan menggunakan metoda ekstraksi cair-cair (Gup dan Giziroğlu, 2006) antara larutan aqueous tembaga(II) asetat monohidrat sebagai sumber logam dan larutan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)isatin (**3a**) dalam kloroform sebagai sumber ligan. Sedangkan kompleks tembaga(II)-(3b) diperoleh dengan merefluks larutan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)-5-bromoisatin (**3b**) dalam kloroform dan larutan tembaga(II) asetat monohidrat dalam metanol selama 60 menit (Lorenzini *et al.*, 1983).

Pembentukan kompleks dapat ditentukan melalui analisis spektrum UV, IR, dan NMR. Spektrum UV-Vis 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-metil)isatin (**3a**) menunjukkan pola yang berbeda dengan spektrum kompleks (**4a**). Spektrum 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(*N*-

metil)isatin (**3a**) memperlihatkan tiga puncak serapan pada 250, 274, dan 336 nm sedangkan kompleks (**4a**) memberikan puncak baru pada panjang gelombang 412 nm. Hal yang sama juga dijumpai pada larutan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)5-bromoisatin (**3b**) dan kompleks (**4b**). Spektrum UV-Vis senyawa (**3b**) menunjukkan adanya dua puncak serapan pada 281 dan 348,5 nm sedangkan kompleks (**4b**) memberikan pola yang berbeda yang ditandai dengan munculnya puncak baru pada panjang gelombang 415 nm. Munculnya puncak baru pada kompleks (**4a,b**) mengindikasikan pembentukan kompleks logam-ligan telah terjadi. Perbandingan data spektrum UV-Vis senyawa (**3a,b**) dan kompleks (**4a,b**) dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Data Spektrum UV-Vis Senyawa (**3a,b**) dan Kompleks (**4a,b**)

Senyawa	$\lambda$ (nm)
<b>(3a)</b>	250; 274; 336
<b>(4a)</b>	347; 412
<b>(3b)</b>	281; 384,5
<b>(4b)</b>	278; 349; 415

Interpretasi spektrum inframerah selanjutnya dimanfaatkan untuk mengetahui pembentukan kompleks. Kompleks (**4a,b**) memiliki pola vibrasi yang berbeda dengan pola vibrasi senyawa (**3a,b**). Spektrum inframerah 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)isatin (**3a**) menunjukkan adanya pita khas amida I C=O yang kuat pada 1714  $\text{cm}^{-1}$  dan 1657  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrasi ulur O-H muncul pada 3411  $\text{cm}^{-1}$  sedangkan vibrasi ulur N-H

yang lemah muncul pada bilangan gelombang 3222  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrasi ulur C=N dan C-O terlihat pada bilangan gelombang 1604  $\text{cm}^{-1}$  dan 1097  $\text{cm}^{-1}$ . Pergeseran beberapa puncak bilangan gelombang ditemui dalam spektrum inframerah kompleks (**4a**). Puncak-puncak bilangan gelombang dalam spektrum inframerah kompleks (**4a**) yang mengalami pergeseran adalah pita-pita amida I C=O, O-H, N-H, C=N, dan C-O. Spektrum inframerah senyawa (**3b**) dan kompleks (**4b**) memperlihatkan pola yang sama sebagaimana pola pada senyawa (**3a**) dan kompleks (**4a**). Spektrum inframerah 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) menunjukkan adanya pita khas amida I C=O yang kuat pada 1691  $\text{cm}^{-1}$  dan 1654  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrasi ulur O-H muncul pada 3431  $\text{cm}^{-1}$  sedangkan vibrasi ulur N-H yang lemah muncul pada bilangan gelombang 3202  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrasi ulur C=N dan C-O terlihat pada bilangan gelombang 1605  $\text{cm}^{-1}$  dan 1260  $\text{cm}^{-1}$ . Spektrum inframerah kompleks (**4b**) menunjukkan pola yang sedikit berbeda dari spektrum 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) yang ditandai dengan bergesernya beberapa puncak bilangan gelombang. Spektrum inframerah kompleks (**4b**) memperlihatkan pergeseran pita-pita amida I C=O, N-H, dan C=N. Menurut Rodríguez-Argüelles et al. (2004), Rodríguez-Argüelles et al. (2005), Rodríguez-Argüelles et al. (2007), Gup dan Kirkan (2005), Gup dan Kirkan (2006) dan Gup dan Giziroğlu (2006),

pergeseran bilangan gelombang yang terjadi mengindikasikan kompleks telah terbentuk. Perbandingan data spektrum

inframerah senyawa (**3a,b**) dan kompleks (**4a,b**) dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Data Spektrum Inframerah Senyawa (**3a,b**) dan Kompleks (**4a,b**)

Senyawa	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )				
	O-H	N-H	C=O	C=N	C-O
( <b>3a</b> )	3411	3222	1714; 1657	1604	1263
( <b>4a</b> )	3425	3073; 3202	1683; 1655	1605	1288
( <b>3b</b> )	3431	3202	1691; 1654	1605	1260
( <b>4b</b> )	-	3074	1675	1597	1224

Kompleks (**4a,b**) lebih lanjut diidentifikasi menggunakan spektrometer Delta2 NMR dengan frekuensi 500 MHz. Spektrum 1H-NMR kompleks (**4a**) menunjukkan adanya tiga kelompok signal proton. Signal pertama pada pergeseran kimia 3,30 ppm merupakan signal keenam proton gugus metil, signal kedua pada pergeseran kimia 6,89-7,40 ppm merupakan signal keempat belas proton gugus aromatis dan signal ketiga pada pergeseran kimia sekitar 14,01 ppm merupakan signal proton OH. Spektrum 1H-NMR kompleks (**4b**) menunjukkan adanya dua kelompok signal proton. Signal pertama pada pergeseran kimia 3,29 ppm merupakan signal keenam proton gugus metil dan signal kedua pada

pergeseran kimia 6,79-8,12 ppm merupakan signal kedua belas proton gugus aromatis. Analisis NMR menginformasikan bahwa kompleks (**4a**) terbentuk dari logam tembaga (II) yang berkoordinasi dengan senyawa (**3a**) dalam bentuk enol dan tidak terprotonasi yang ditandai dengan munculnya puncak OH dan NH pada pergeseran kimia 14,01 ppm dan 7,82 ppm. Kompleks (**4b**) terbentuk dari logam tembaga(II) yang berkoordinasi dengan senyawa (**3b**) dalam bentuk keto dan tidak terprotonasi yang ditandai dengan munculnya puncak NH pada pergeseran kimia 8,50 ppm. Perbandingan data NMR senyawa (**3a,b**) dan kompleks (**4a,b**) dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Pergeseran Kimia Senyawa (**3a,b**) dan Kompleks (**4a,b**) ( $\delta$ , ppm)

Senyawa	CH <sub>3</sub>	ArH	NH	OH	Pustaka
( <b>4a</b> )	3.30 (s, 6H)	6.89-7.40 (m, 14H)	7.82 (bs, 1H)	14.01 (bs, 1H)	-
( <b>3a</b> )	3.28 (s, 3H)	6.72-8.10 (m, 6H)	-	13.31 (bs, 1H)	Fadlan <i>et al.</i> , 2008
( <b>4b</b> )	3.29 (s, 6H)	6.79-8.12 (m, 12H)	8.50 (s, 1H)	-	-
( <b>3b</b> )	3.29 (s, 3H)	6.84-8.00 (m, 6H)	-	13.42 (bs, 1H)	Fadlan <i>et al.</i> , 2008

### Uji Bioaktivitas

Aktivitas biologis kompleks (**4a,b**) dievaluasi melalui uji daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *B. subtilis* dan dibandingkan dengan senyawa (**3a,b**) untuk mengetahui pengaruh pengompleksan dengan tembaga(II). Hasil pengujian menunjukkan bahwa kompleks (**4a**) memiliki daya hambat yang lebih rendah dengan nilai MIC 2000 µg/mL dibandingkan 2-tiofenakarbonil-hidrazon-3-(N-metil)isatin (**3a**) yang pernah dilaporkan (MIC 500 µg/mL) (Fadlan et al., 2008). Pengompleksan dengan Cu(II) tidak memberikan efek peningkatan terhadap aktivitas daya hambat. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Rodríguez-Argüelles et al., (2007). Hasil uji daya hambat terhadap kompleks (**4b**) memberikan nilai daya hambat yang lebih tinggi (MIC 250 µg/mL) dari pada 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) (MIC 500 µg/mL) yang pernah dilaporkan (Fadlan et al., 2008). Aktivitas daya hambat kompleks (**4b**) yang lebih tinggi dari pada 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) diperkirakan disebabkan oleh pengaruh yang saling menguatkan antara gugus bromin pada posisi C5 unit isatin dengan proses pengompleksan dengan Cu(II). Keberadaan gugus bromin pada posisi C5 unit isatin terbukti dapat meningkatkan aktivitas antibakteri (Canpolat, 2005; Mendonca, 2005; Cerchiaro, 2006; Kusman, 2007). Hasil uji daya hambat terhadap pertumbuhan

bakteri *B. subtilis* senyawa (**3a,b**) dan kompleks (**4a,b**) dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Hasil Uji Daya Hambat Pertumbuhan *B. subtilis*

Senyawa	MIC (µg/mL)	Pustaka
( <b>4a</b> )	2000	-
( <b>3a</b> )	500	Fadlan et al., 2008
( <b>4b</b> )	250	-
( <b>3b</b> )	500	Fadlan et al., 2008

### KESIMPULAN

Kompleks (**4a,b**) telah berhasil diperoleh dari reaksi antara 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)isatin (**3a**) dan 2-tiofenakarbonilhidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin (**3b**) dengan tembaga (II) asetat monohidrat. Kompleks (**4b**) memiliki daya hambat terhadap *B. subtilis* yang lebih tinggi (MIC 250 µg/mL) dari pada kompleks (**4a**) (MIC 2000 µg/mL).

### UCAPAN TERIMA KASIH

AF mengucapkan terimakasih kepada Biro Kerjasama Luar Negeri Departemen Pendidikan Nasional atas bantuan biaya pendidikan, Dr. Marcellino Rudyanto dan Ahmad Darmawan, M.Si. atas bantuan analisis NMR, Dr. Tukiran atas bantuan analisis inframerah dan Wahyu Hidayatiningsih, M.Si atas bantuan uji antibakteri.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acheson, R. M., 1976, *An Introduction to The Chemistry of Heterocyclic Compounds, edisi ketiga*, John Wiley & Sons Ltd., New York
- Ali, A. Q., 2014, Synthetic of Copper (II) Complexes of Isatin Thiosemicarbazone Derivatives: In Vitro Anticancer, DNA Binding, and Cleavage Activities, *Polyhedron*, **6**: 14
- Ali, Md. R.; Marella, A.; Alam, Md. T.; Naz, R.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, Md.; Saha, R.; Tanwar, O.; Alam, Md. M.; Hooda, J., 2012, Review of biological activities of hydrazones, *Indon. J. Pharm*, **23**: 193-202
- Aprahaiman, x. S., 2014, Hydrazone-based Switches, Metalloassemblies and Sensors, *Chemistry Society*, 1963-1981.
- Bacchi, A., M. Carcelli, P. Pelagatti, C. Pelizzi, G. Pelizzi, F. Zani, 1999, "Antimicrobial and Mutagenic Activity of Some Carbono- and Thiocarbonohydrazone Ligands and Their Copper(II), Iron(II) and Zinc(II) Complexes", *J. Inorg. Biochem.*, **75**: 123-133
- Bacchi, A., M. Carcelli, P. Palagatti, G. Pelizzi, M. C. Rodríguez-Argüelles, D. Rogolino, C. Solinas, F. Zani, 2005, Antimicrobial and Mutagenic Properties of Organotin(IV) Complexes with Isatin and N-Alkylisatin Bisthiocarbonohydrazones, *J. Inorg. Biochem.*, **99**: 397-408
- Balk-Biendseil, W., E. Helmke, H. Weyland, H. Laatsch, 1994, Maremycin A and B, New Diketopiperazines from A Marine Streptomyces sp., *Liebigs Annual*, 1291-1294
- Canpolat, E., M. Kaya, 2005, Studies on Mononuclear Chelates Derived from Substituted Schiff Base Ligands (Part 4): Synthesis and Characterization of A New 5-Hydroxysalicyliden-p-Aminoacetophenoneoxime and Its Complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II), *Turk. J. Chem.*, **29**: 409-415
- Cerchiaro, G., A. M. da Costa Ferreira, 2006, Oxindoles and Copper Complexes with Oxindole-Derivatives as Potential Pharmacological Agents, *J. Braz. Chem. Soc.*, **17**(8): 1473-1485
- Fadlan, Arif, Mardi Santoso, and Ratna Ediati, 2008, Synthesis and Bioactivity of 2-thiophenecarbonylhydrazone-3-(N-methyl)-5-bromoisatin, *Artocarpus*, **8**: 68-73
- Gup, R., B. Kirkan, 2005, Synthesis and Spectroscopic Studies of Copper(II) and Nickel(II) Complexes Containing Hydrazonic Ligands and Heterocyclic Coligand, *Spectrochimica Acta Part A*, **62**: 1188-1195
- Gup, R., B. Kirkan, 2006, Synthesis and Spectroscopic Studies of Mixed-ligand and Polymeric Dinuclear Transition Metal Complexes with bis-Acylhydrazone Tetradentate Ligands and 1,10-Phenanthroline, *Spectrochimica Acta Part A*, **64**: 809-815
- Gup, R., E. Giziroğlu, 2006, Metal Complexes and Solvent Extraction Properties of Isonitrosoacetophenone 2-aminobenzoylhydrazone, *Spectrochimica Acta Part A*, **65**: 719-726
- Kusman, 2007, Sintesis dan Bioaktivitas Tiga Turunan Trisindolina, *Tesis*, Jurusan Kimia FMIPA ITS
- Lorenzini, C., C. Pelizzi, G. Pelizzi, G. Predieri, 1983, Investigation Into Aroylhydrazones as Chelating Agents. Part 4. Synthesis and Spectroscopic Characterization of



- Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of 2,6-Diacetylpyridine Bis(2-Thenoylhydrazone) and X-ray Crystal Structure of Bis[2,6-Diacetylpyridine-bis(2-Thenoylhydrazone)(2-)]dizinc(II), *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2155-2158
- Mendonca, G. F., 2005, Trichloroisocyanuric Acid in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: An Efficient Superelectrophilic Reagent for Chlorination of Isatin and Benzene Derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.*, **16**(4): 695-698
- Murray, P. R., (Ed. Chief), E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller, R. H. Tenover, 2003, (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*, edisi kedelapan, Washington DC, ASM Press,
- Nogrady, T., (1992), *Kimia Medisinal Pendekatan Secara Biokimia*, terbitan kedua, terjemahan Prof. Dr. Raslim Rasyid dan Dr. Amir Musadad, Penerbit ITB, Bandung
- Pal, M., 2011, Synthetic and Biological Multiplicity of Isatin: A Review, *Advanced Scientific Research*, 35-44
- Pandeya, S. N., 2005, Biological Activities of Isatin and Its Derivatives, *Acta Pharmacy*, 27-46
- Rodríguez-Argüelles, M. C., E. C. López-Silva, J. Sanmartin, P. Palagatti, F. Zani, 2005, Copper Complexes of Imidazole-2-, Pyrrole-2- and Indol-3-Carbaldehyde Thiosemicarbazones: Inhibitory Activity Against Fungi and Bacteria, *J. Inorg. Biochem.*, **99**: 2231-2239
- Rodríguez-Argüelles, M. C., M. B. Ferrari, F. Bisceglie, C. Pelizzi, G. Pelosi, S. Pinelli, M. Sassi., 2004, Synthesis, Characterization and Biological Activity of Ni, Cu and Zn Complexes of Isatin Hydrazone, *J. Inorg. Biochem.*, **98**: 313-321
- Rodríguez-Argüelles, M. C., S. Mosquera-Vásquez, P. Tourón-Touceda, J. Sanmartin-Matalobos, A. M. García-Deibe, M. Belicchi-Ferrari, G. Pelosi, C. Pelizzi, F. Zani, 2007, Complexes of 2-Thiophenecarbonyl and Isonicotinoyl Hydrazones of 3-(N-Methyl)Isatin. A Study of Their Antimicrobial Activity, *J. Inorg. Biochem.*, **101**: 138-147
- Rollas, S., Küçükgülzel, S. G., 2007, Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *Molecules*, **12**:1910-1939
- da Silva, J. F. M., S. J. Garden., A. C. Pinto., 2001, The Chemistry of Isatins: A Review from 1975-1999, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**(3): 273-324
- Siswandono, B. Soekardjo, 1995, *Kimia Medisinal*, Airlangga University Press, Surabaya