



Review: Sintesis, Karakterisasi, dan Aktivitas Biologis Kompleks Cu(II) Berbasis Ligan Schiff Base

Isna Auliya Sari, Laila Nur Asih, Rossi Ayuningtyas, Trias Nurul Jati

Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga
Email: isnauliyasari28@gmail.com

Abstrak. Senyawa Schiff base merupakan hasil reaksi kondensasi antara aldehida atau keton dengan amina primer yang mengandung gugus azomethine ($-C=N-$) dan diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis. Aktivitas ini dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks dengan ion logam transisi, terutama Cu(II), yang dapat meningkatkan lipofilisitas dan interaksi senyawa dengan biomolekul. Artikel ini bertujuan untuk meninjau secara komprehensif perkembangan sintesis, karakterisasi, dan aktivitas biologis kompleks Schiff base-Cu(II) berdasarkan studi literatur. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur dari sepuluh artikel jurnal nasional dan internasional yang membahas sintesis ligan Schiff base, pembentukan kompleks Cu(II), teknik karakterisasi, dan pengujian aktivitas antibakteri dan antikanker. Hasil menunjukkan bahwa ligan Schiff base umumnya berkoordinasi dengan ion Cu^{2+} melalui nitrogen azomethine dan atom donor oksigen atau sulfur, membentuk kompleks dengan geometri planar persegi atau oktahedral yang terdistorsi. Karakterisasi menggunakan FT-IR, UV-Vis, dan difraksi sinar-X secara konsisten mengkonfirmasi keberhasilan kompleksasi. Selain itu, kompleks Schiff base-Cu(II) menunjukkan aktivitas antibakteri dan antikanker yang lebih tinggi daripada ligan bebas, yang disebabkan oleh efek kelasi dan peningkatan lipofilisitas kompleks. Dengan demikian, kompleks Schiff base-Cu(II) berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat agen antibakteri dan antikanker berbasis logam transisi.

Kata kunci: Schiff base, kompleks Cu(II), sintesis, karakterisasi, antibakteri, antikanker

Abstract: Schiff base compounds are the result of a condensation reaction between aldehydes or ketones and primary amines containing azomethine groups ($-C=N-$) and are known to have various biological activities. These activities can be enhanced by forming complexes with transition metal ions, especially Cu(II), which can increase lipophilicity and interactions between compounds and biomolecules. This article aims to conduct a comprehensive review of the development of synthesis, characterization, and biological activity of Schiff base-Cu(II) complexes based on literature studies. The method used was a literature review of ten national and international journal articles discussing the synthesis of Schiff base ligands, the formation of Cu(II) complexes, characterization techniques, and testing of antibacterial and anticancer activities. The results show that Schiff base ligands generally coordinate with Cu^{2+} ions through azomethine nitrogen atoms and oxygen or sulfur donor atoms, forming complexes with square planar or octahedral distorted geometry. Characterization using FT-IR, UV-Vis, and X-ray diffraction consistently confirmed the successful formation of complexes. Furthermore, Schiff base-Cu(II) complexes exhibited higher antibacterial and anticancer activities than free ligands, which was attributed to the chelating effect and increased lipophilicity of the complexes. Therefore, Schiff base-Cu(II) complexes have the potential to be developed as transition metal-based antibacterial and anticancer agent candidates.

Keywords: Schiff base, Cu(II) complex, synthesis, characterization, antibacterial, anticancer

This publication is licensed under a



Pendahuluan

Senyawa Schiff base adalah senyawa yang dihasilkan dari reaksi kondensasi antara aldehida atau keton dengan amina primer yang ditandai dengan adanya gugus azomethine ($C=N$), dan diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk aktivitas antibakteri (Pavia *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2018). Selain itu, atom nitrogen dalam kelompok azomethine pada Schiff base telah ditemukan berinteraksi dengan protein dan DNA, yang mungkin menjelaskan beberapa aktivitas biologis yang diamati. Schiff base juga telah banyak digunakan dalam desain obat karena sintesisnya yang sederhana dan kelarutannya dalam berbagai pelarut organik (Yusof *et al.*, 2022). Aktivitas biologis Schiff base dapat ditingkatkan melalui kompleksasi dengan ion logam transisi, seperti Cu(II), yang dapat meningkatkan lipofilisitas senyawa dan memfasilitasi penetrasi ke dalam membran sel bakteri (Chohan *et al.*, 2010). Tembaga(II) merupakan logam transisi dengan konfigurasi d^9 yang memiliki peran biologis

penting dan mampu membentuk kompleks dengan geometri planar segi empat atau oktahedral terdistorsi, serta menunjukkan aktivitas antibakteri dan antitumor yang signifikan melalui interaksinya dengan biomolekul seperti protein dan DNA (Brewer, 2009; Daniel *et al.*, 2004; Weder *et al.*, 2002).

Kompleks tembaga(II) berbasis Schiff base mendapat perhatian khusus karena ion Cu^{2+} berperan sebagai unsur esensial dalam sistem biologis dan menunjukkan potensi aplikasi dalam bidang medis, kimia analitik, serta material fungsional (Badea *et al.*, 2018; Khalil *et al.*, 2012; Alothman *et al.*, 2019; Buta *et al.*, 2018; Sarmah *et al.*, 2017; Mahmoud *et al.*, 2018; Emam *et al.*, 2019). Selain itu, interaksi koordinasi dan transfer muatan intramolekul pada kompleks Schiff base dapat memengaruhi sifat optik dan aktivitas antibakteri, sehingga sintesis dan karakterisasi kompleks Cu(II) dengan ligan Schiff base menjadi penting untuk dikaji (Tian *et al.*, 2018; Ramezani *et al.*, 2019; Dong *et al.*, 2017). Tembaga memiliki fungsi biokimia yang signifikan, baik sebagai logam jejak esensial maupun sebagai konstituen dari berbagai

senyawa eksogen yang ditemukan pada manusia. Dalam peran utamanya, tembaga berikatan dengan ceruloplasmin, albumin, dan protein lainnya. Dalam peran sekundernya, tembaga berikatan dengan berbagai ligan, membentuk kompleks yang berinteraksi dengan biomolekul, khususnya protein dan asam nukleat. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran multidimensional tembaga dalam sistem biologis. Secara khusus, keterlibatan tembaga dalam penyakit manusia telah dijelaskan dari sudut pandang kimia-medisin dan biokimia yang berfokus pada fisiologi molekuler transportasi Cu (Brewer, 2009; Daniel *et al.*, 2004; Puig & Thiele, 2002). Ketertarikan saat ini pada kompleks Cu berasal dari potensi penggunaannya sebagai agen antimikroba, antivirus, antiinflamasi, antitumor, penghambat enzim, atau nuklease kimia. Secara khusus, aksi biokimia kompleks Cu(II) dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) telah dipelajari (Weder *et al.*, 2002). Banyak kompleks Cu(II) dari NSAID menunjukkan peningkatan antiinflamasi dan aktivitas antiulkus, serta pengurangan toksisitas gastrointestinal dibandingkan dengan obat yang tidak dikomplekskan, telah disiapkan dan dikarakterisasi secara struktural (Weder *et al.*, 2002; Hossain *et al.*, 2017; Shampa *et al.*, 2017; Hossain *et al.*, 2018).

Meskipun banyak penelitian telah melakukan sintesis dan menguji potensi aktivitas biologis kompleks Cu(II)-*Schiff base*, tetapi penelitian yang memberikan pembahasan komprehensif tentang hubungan antara struktur ligan, jenis ion logam, metode sintesis, dan hubungan struktur-aktivitas biologis masih relatif terbatas. Sebagian besar penelitian sebelumnya cenderung berfokus pada sintesis dan pengujian aktivitas biologis secara terpisah, sehingga pemahaman komprehensif tentang bagaimana modifikasi struktur ligan dan kondisi sintesis memengaruhi sifat fisikokimia dan aktivitas biologis kompleks yang dihasilkan belum sepenuhnya dijelaskan. Di sisi lain, meningkatnya resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik konvensional dan terbatasnya efektivitas terapi antikanker yang ada saat ini menuntut pengembangan senyawa bioaktif baru yang lebih efektif dan selektif. Kompleks logam, terutama kompleks berbasis Cu(II), merupakan kandidat yang menjanjikan karena sifat redoksnya, kemampuannya untuk berinteraksi dengan biomolekul, dan potensinya untuk meningkatkan aktivitas biologis melalui proses kompleksasi. Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel ini berfokus pada studi sintesis dan karakterisasi variasi senyawa *Schiff base*, khususnya dalam bentuk kompleks dengan ion logam transisi Cu(II), serta evaluasi aktivitas biologisnya sebagai agen antibakteri dan antikanker. Selain merangkum perkembangan terbaru dalam metode sintesis dan teknik karakterisasi, pembahasan juga diarahkan pada analisis aktivitas biologis untuk memahami faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas kompleks Cu(II).

Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam artikel ini adalah tinjauan pustaka (*literature review*) dengan menelusuri dan menganalisis penelitian-penelitian terkait yang telah dilakukan sebelumnya. Sumber data berupa 10 artikel jurnal ilmiah baik

dari jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi. Artikel dipilih berdasarkan beberapa kriteria, yaitu: (1) berfokus pada sintesis senyawa *Schiff base* dan turunannya dalam bentuk kompleks dengan ion logam Cu(II), (2) menjelaskan variasi atau modifikasi pada metode sintesis ligan dan/atau kompleks logam, (3) mencakup hasil karakterisasi struktur dan sifat fisikokimia senyawa, seperti FTIR, UV-Visible, NMR, XRD, analisis termal (TGA/DTG), atau teknik spektroskopi dan analitik pendukung lainnya, dan (4) melakukan pengujian aktivitas biologis, terutama sebagai agen antibakteri dan/atau antikanker. Pengumpulan data dilakukan dengan mencari berbagai basis data ilmiah, seperti Google Scholar, ResearchGate, Elsevier, dan situs jurnal resmi yang relevan dengan bidang kimia koordinasi.

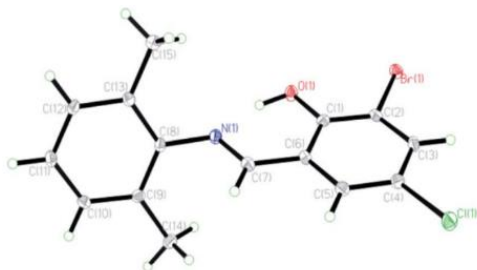
Setiap artikel terpilih dianalisis dan dideskripsikan berdasarkan tujuan penelitian, metode sintesis ligan *Schiff base* dan kompleks Cu(II), hasil karakterisasi struktur dan sifat fisikokimia, serta hasil pengujian aktivitas biologis yang telah dilakukan. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan sintesis tematik terhadap studi serupa. Proses analisis meliputi: (1) tinjauan berbagai metode sintesis dan strategi modifikasi struktur ligan *Schiff base*, (2) evaluasi teknik karakterisasi yang digunakan untuk mengkonfirmasi pembentukan dan geometri kompleks Cu(II), (3) analisis hubungan antara struktur ligan, sifat kompleks logam, dan aktivitas biologis yang dihasilkan, dan (4) penilaian efek kompleksasi Cu(II) dalam meningkatkan aktivitas antibakteri dan antikanker. Hal ini dilakukan untuk menciptakan struktur artikel yang koheren dan terorganisir. Informasi yang disintesis kemudian menjadi dasar penulisan artikel ulasan ini.

Hasil dan Pembahasan

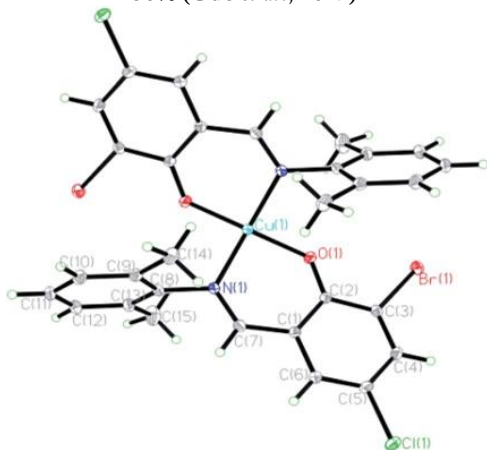
Sintesis Ligan Schiff Base dan Logam Cu(II)

Proses sintesis ligan *Schiff base* dan logam Cu(II) yang dibahas dalam artikel ini menunjukkan variasi dalam struktur ligan, tetapi semuanya tetap berada dalam kerangka studi sintesis dan karakterisasi kompleks *Schiff base*-Cu. Perbedaan dalam struktur ligan ini digunakan sebagai dasar untuk analisis komparatif guna mengevaluasi pengaruhnya terhadap metode sintesis, geometri kompleks, dan sifat fisikokimia yang dihasilkan. Berbagai penelitian telah dilakukan terhadap sintesis variasi kompleksasi *Schiff base* dengan ion logam Cu²⁺. Pada penelitian Sirumapea dan Angraini (2016) telah dilakukan sintesis *Schiff base* dari reaksi antara orto-hidroksibenzaldehida dan 4,4-diaminodifenil eter dan dikomplekskan dengan ion Cu²⁺. Senyawa *Schiff base* yang dihasilkan awalnya berwarna kuning terang dan ketika dikompleksasi berubah menjadi hijau kehitaman. Sedangkan pada penelitian Guo *et al.* (2019), dilakukan sintesis ligan *Schiff base* bertipe bidentat N₂O₂ dan kompleks mononuklir Cu(II) yang dihasilkannya, serta melakukan karakterisasi struktur kristal dan sifat fisikokimia senyawa tersebut. Sintesis ini dilakukan melalui reaksi kondensasi antara 3-bromo-5-klorosalisilaldehida dan 2,6-dimetilnilina dalam pelarut metanol. Kompleks Cu(II) disintesis dengan mereaksikan ligan tersebut dengan Cu(NO₃)₂. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ligan *Schiff base* (HL) dan

kompleks Cu(II) berhasil disintesis dengan kemurnian dan stabilitas yang baik. Keberhasilan sintesis dikonfirmasi melalui analisis unsur dan difraksi sinar-X kristal tunggal yang menunjukkan bahwa kompleks Cu(II) bersifat mononuklir dengan geometri koordinasi persegi planar terdistorsi. Ion Cu²⁺ berkoordinasi dengan dua atom nitrogen imina dan dua atom oksigen fenolat dari ligan, yang menegaskan peran ligan sebagai donor N₂O₂.

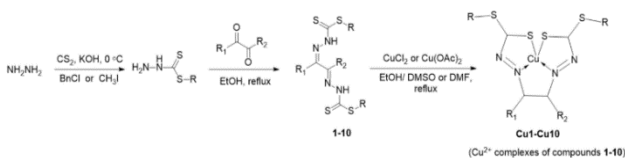


Gambar 1. Struktur molekuler HL dengan elipsoid perpindahan yang digambar pada tingkat probabilitas 30% (Guo *et al.*, 2019)



Gambar 2. Struktur molekuler kompleks Cu(II) (Guo *et al.*, 2019)

Ligan *Schiff base* makroasiklik yang berasal dari ditiokarbamat (SMDTC dan SBDTC) dalam etanol absolut berhasil dikompleksasikan dengan logam tembaga (II) seperti yang telah dilakukan oleh Break *et al.* (2023).



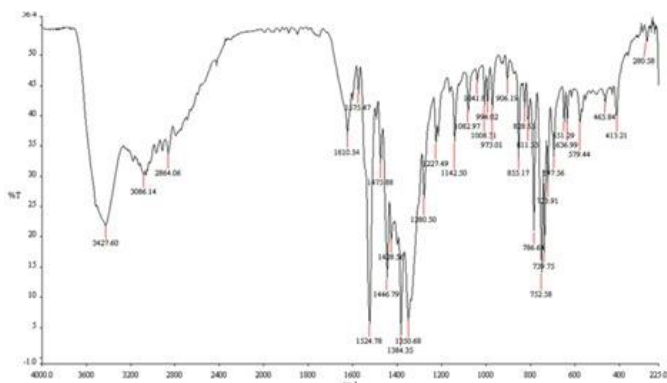
Gambar 3. Metode sintesis kompleksasi *Schiff base*-Cu (Break *et al.*, 2023)

Sintesis ligan *Schiff base* makroasiklik dan kompleks Cu(II) menunjukkan hubungan erat antara struktur kimia dan aktivitas biologis. Adanya gugus *azomethine* dan atom donor N dan S memungkinkan pembentukan kompleks kelat Cu(II) yang stabil dan lebih lipofilik, sehingga meningkatkan interaksi dengan target biologis. Efek kelasi, pengaruh sterik ligan dan sifat fisikokimia kompleks memainkan peran penting dalam menentukan kemanjuran antikanker dan antibakteri, sehingga

kompleks *Schiff base*-Cu(II) berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi antikanker dan antimikroba. Temuan tersebut selaras dengan hasil penelitian Hossain *et al.* (2017) yang melakukan sintesis dua ligan *Schiff base* baru, yaitu HL¹ dan HL² yang diturunkan dari kondensasi salisilaldehid dengan semikarbazida dan tiosemikarbazida. Kompleks Cu(II) yang dihasilkan menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi daripada ligan bebas terhadap berbagai bakteri patogen, baik Gram-positif maupun Gram-negatif, dengan kompleks Cu- HL² (mengandung gugus tiosemikarbazon) menunjukkan aktivitas yang paling signifikan. Peningkatan aktivitas ini dikaitkan dengan efek kelasi yang meningkatkan stabilitas kompleks dan kemampuan ion Cu²⁺ untuk mengganggu fungsi enzim bakteri dan membran sel, sehingga memperkuat potensi kompleks *Schiff base*-Cu(II) sebagai agen antimikroba berbasis logam transisi.

Karakterisasi Struktur Ligan dan Kompleks Cu(II)

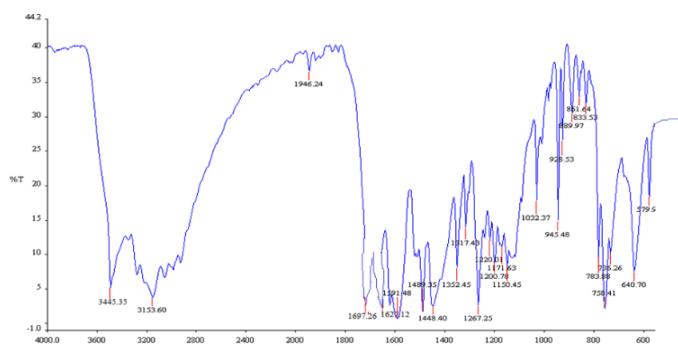
Sebagai langkah pertama dalam memahami sifat koordinasi ligan terhadap ion logam, karakterisasi struktur ligan *Schiff base* merupakan aspek penting yang dibahas dalam jurnal yang diulas. Karakterisasi yang dilakukan menggunakan spektrofotometer FT-IR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang di wilayah gugus *azomethine* (C=N). Hal ini menunjukkan adanya pembentukan kompleks *Schiff base*-Cu. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa reaksi kondensasi antara aldehida aromatik dan amina primer berjalan dengan baik dan menghasilkan gugus *azomethine* (-CH=N-) sebagai karakteristik utama ligan. Keberadaan gugus ini dikonfirmasi melalui spektrum FT-IR yang menampilkan pita serapan kuat di daerah 1606–1627 cm⁻¹ yang terkait dengan vibrasi perengangan C=N (Elachi *et al.*, 2019; Hossain *et al.*, 2017). Selain itu, ligan bebas masih menunjukkan pita serapan gugus donor seperti fenolik -OH, -NH, atau C=S, yang menunjukkan bahwa atom-atom ini belum terlibat dalam koordinasi logam (Sirumapea & Anggraini, 2016). Bukti spektral ini divisualisasikan dengan jelas dalam spektrum FT-IR ligan *Schiff base* yang disajikan pada gambar 4 dan tabel 1 dalam penelitian yang telah dilakukan Elachi *et al.* (2019), serta dalam grafik ligan FT-IR dalam jurnal *Der Chemica Sinica* oleh Hossain *et al.* (2017).



Gambar 4. Spektrum IR dari kompleks ligan *Schiff base* [CuC₄₀H₂₈O₈N₈] (Elachi *et al.*, 2019)

Tabel 1. Data spektral FTIR ligan (L¹) dan kompleksnya [CuC₄₀H₂₈O₈N₈] (Elachi *et al.*, 2019)

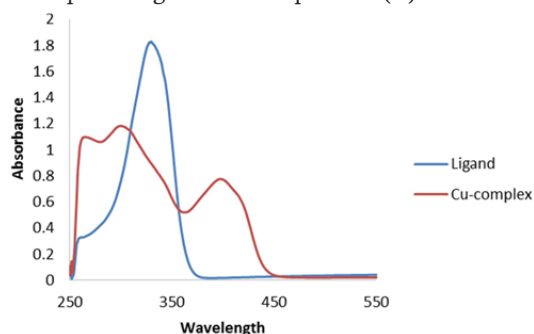
Ligand/Metal Complexes	IR/cm ⁻¹	v(C=N)	v(C=O)	v(M-O)	v(M-S)
C ₄₀ H ₂₈ O ₈ N ₈	3435	1625	1493	-	-
[Cu C ₄₀ H ₂₈ O ₈ N ₈]	3427	1610	1446	579	435



Gambar 5. Spektrum IR dari ligan *Schiff base* HL¹ (C₁₅H₁₁N₃O₃) (Hossain *et al.*, 2017)

Konsistensi pita serapan C=N di beberapa penelitian menunjukkan bahwa struktur ligan *Schiff base* terbentuk secara stabil dan dapat direproduksi. Pembentukan kompleks Cu(II) ditandai dengan perubahan warna ligan menjadi hijau, coklat tua, atau hijau kehitaman yang menunjukkan adanya interaksi elektronik antara ligan dan ion Cu²⁺. Karakterisasi spektroskopik menunjukkan bahwa ligan berkoordinasi dengan ion Cu²⁺ melalui atom donor N dan O, membentuk kompleks dengan geometri planar persegi yang terdistorsi (Hossain *et al.*, 2017). Secara spektroskopis, beberapa penelitian menjelaskan pergeseran pita serapan gugus *azomethine* (C=N) ke bilangan gelombang yang lebih rendah setelah pembentukan kompleks, misalnya dari sekitar 1625 cm⁻¹ pada ligan menjadi 1609–1612 cm⁻¹ pada kompleks Cu(II) (Elachi *et al.*, 2019; Pahonțu *et al.*, 2015). Pergeseran ini menunjukkan keterlibatan atom nitrogen *azomethine* dalam pembentukan ikatan koordinasi dengan pusat logam. Selain itu, penelitian Sirumapea dan Anggraini (2016) juga menjelaskan pola pergeseran serupa yang memperkuat peran gugus *azomethine* sebagai situs koordinasi utama.

Selain atom nitrogen, keterlibatan atom oksigen atau sulfur dalam koordinasi ditunjukkan oleh perubahan pita serapan gugus –OH, C–O, atau C=S dan munculnya pita baru di daerah frekuensi rendah sekitar 400–600 cm⁻¹ yang terkait dengan vibrasi Cu–N, Cu–O, atau Cu–S (Elachi *et al.*, 2019; Hossain *et al.*, 2017). Bukti tambahan diperoleh dari spektrum UV–Vis kompleks Cu(II) yang menampilkan transisi d–d dan pita transfer muatan yang khas untuk ion Cu²⁺ yang tidak muncul pada ligan bebas (Pahonțu *et al.*, 2015). Spektrum UV–Vis ditunjukkan pada gambar 6 menurut penelitian Elachi *et al.* (2019) dan digunakan untuk memprediksi geometri kompleks Cu(II).



Gambar 6. Spektrum elektronik ligan [C₈H₈N₃SCl] dan kompleks Cu(II) (Elachi *et al.*, 2019)

Berdasarkan kombinasi sifat FT-IR, UV–Vis, dan magnetik, kompleks Cu(II) diprediksi memiliki geometri planar persegi terdistorsi atau oktahedral (Elachi *et al.*, 2019; Sirumapea & Anggraini, 2016). Dengan demikian, karakterisasi struktural dari keempat jurnal ini secara konsisten mengkonfirmasi keberhasilan pembentukan kompleks *Schiff base*–Cu(II) yang stabil dan terkoordinasi dengan baik.

Aktivitas Antibakteri Kompleks Cu(II)–Schiff Base

Aktivitas antibakteri merupakan aspek penting dalam kajian kompleks *Schiff base*–Cu(II) karena pembentukan sistem kelasi yang stabil dapat meningkatkan efektivitas biologis ligan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sirumapea dan Anggraini (2016) melalui pengujian pada bakteri *Escherichia coli*, bahwa kompleks Cu(II) memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi daripada ligan *Schiff base* bebasnya, seperti yang ditunjukkan oleh zona inhibisi yang lebih besar. Peningkatan aktivitas ini terkait dengan proses kompleksasi yang meningkatkan lipofilisitas dan stabilitas kompleks. Aktivitas antibakteri senyawa *Schiff base* dan kompleksnya diuji menggunakan metode difusi agar, yang mudah dilakukan dan memungkinkan pengamatan langsung melalui pembentukan zona jernih pada media agar. Agar nutrisi digunakan dalam pengujian pada *Escherichia coli* karena mendukung pertumbuhan bakteri yang optimal. Hasilnya, senyawa *Schiff base* dan kompleksnya menunjukkan daya hambat terhadap bakteri *Escherichia coli*, sehingga memiliki sifat antibakteri yang positif. Aktivitas ini terkait dengan kemampuan senyawa *Schiff base* untuk bertindak sebagai donor atom O dan N (Sirumapea *et al.*, 201), di mana keberadaan gugus hidroksil dapat meningkatkan aktivitas biologis. Selain itu, gugus C=N berperan dalam aktivitas antibakteri melalui mekanisme yang analog dengan teori kitosan, yaitu keberadaan gugus amina yang memiliki pasangan elektron bebas. Gugus amina bermuatan kationik mampu mengikat sumber nutrisi bakteri, sehingga menghambat masuknya nutrisi ke dalam sel (Daramanto *et al.*, 2010).

Perubahan warna dan pergeseran pita *azomethine* (C=N) dalam spektrum FTIR mengkonfirmasi keterlibatan nitrogen imina dalam koordinasi dengan Cu(II), yang menyebabkan peningkatan lipofilisitas kompleks. Peningkatan sifat ini mempermudah penetrasi senyawa ke dalam membran sel bakteri, sehingga aktivitas antibakteri kompleks lebih tinggi daripada ligan bebas, meskipun masih di bawah kloramfenikol. Temuan tersebut didukung oleh penelitian Elachi *et al.* (2019) yang melaporkan bahwa berbagai kompleks Cu(II) dengan ligan *Schiff base* menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi daripada ligan bebas terhadap bakteri Gram-negatif, termasuk *Escherichia coli*. Peningkatan aktivitas ini dijelaskan oleh teori kelasi, di mana pembentukan kompleks logam-ligan mengurangi polaritas ion logam karena delokalisasi muatan positif pada cincin kelat. Kondisi ini meningkatkan sifat lipofilik kompleks, sehingga memfasilitasi difusi senyawa melalui lapisan lipid membran sel bakteri. Selain itu, hasil karakterisasi spektral FTIR dalam penelitian ini menunjukkan pergeseran pita peregangan *azomethine* (C=N) ke bilangan gelombang yang lebih rendah

setelah kompleksasi, menunjukkan keterlibatan atom nitrogen imina dalam koordinasi dengan ion Cu^{2+} , sejalan dengan peningkatan aktivitas antibakteri yang diamati pada tabel 2. Pergeseran pita *azomethine* ($\text{C}=\text{N}$) dalam spektrum FTIR pada gambar 4 dan struktur kelat kompleks Cu(II) mengkonfirmasi bahwa koordinasi ion Cu^{2+} meningkatkan lipofilisitas dan kemampuan penetrasi senyawa ke dalam membran sel bakteri.

Tabel 2. Aktivitas skrining antibakteri dari *Schiff base* dan kompleks logam (Elachi *et al.*, 2019)

Tested Bacteria	Diameter of zone inhibition (mm) of tested compounds		Kanamycin (30µg/disc)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{ONS}$	$[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{NS})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	
<i>Bacillus cereus</i>	10	13	20
<i>Bacillus subtilis</i>	9	14	25
<i>E. coli</i>	10	12	25
<i>Shigella sonnei</i>	10	13	22
<i>Shigella boydii</i>	09	14	22
<i>Enterobacter</i>	10	14	24
<i>Salmonella typhimurium</i>	12	15	25
DMSO control	-	-	30

Tested Bacteria	Diameter of zone inhibition (mm) of tested compounds			
	$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$	$[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2)]$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NSCl}$	$[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$
<i>Bacillus cereus</i>	11	14	13	15
<i>Bacillus subtilis</i>	8	11	10	12
<i>E. coli</i>	10	12	11	13
<i>Shigella sonnei</i>	8	11	11	15
<i>Shigella boydii</i>	10	13	10	14
<i>Enterobacter</i>	9	13	10	15
<i>Salmonella typhimurium</i>	11	13	10	12
DMSO control	-	-	-	-

Pembahasan tersebut diperkuat oleh hasil penelitian Guo *et al.* (2019) yang menunjukkan bahwa kompleks Schiff base–Cu(II) memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan ligan bebas, khususnya terhadap bakteri Gram-negatif *Escherichia coli*. Dalam penelitian tersebut, kompleks Cu(II) menunjukkan nilai MIC sebesar $1,25 \text{ mmol L}^{-1}$ terhadap *E. coli*, yang lebih rendah dibandingkan ligan Schiff base (5 mmol L^{-1}) maupun antibiotik standar penicillin. Peningkatan aktivitas antibakteri ini dikaitkan dengan pembentukan struktur kelat yang stabil, di mana ion Cu^{2+} terkoordinasi melalui atom nitrogen imina dan oksigen fenolat dari ligan N_2O_2 , sebagaimana dikonfirmasi oleh analisis FTIR dan struktur kristal sinar-X. Pergeseran pita regangan *azomethine* ($\text{C}=\text{N}$) ke bilangan gelombang yang lebih rendah setelah kompleksasi menunjukkan berkurangnya densitas elektron pada gugus imina akibat koordinasi dengan ion Cu^{2+} , yang memperkuat interaksi kompleks dengan biomolekul sel bakteri. Selain itu, keberadaan ion Cu^{2+} memungkinkan terjadinya gangguan pada sistem enzimatik dan metabolisme bakteri melalui interaksi dengan gugus donor protein, sehingga menyebabkan penghambatan pertumbuhan sel secara efektif.

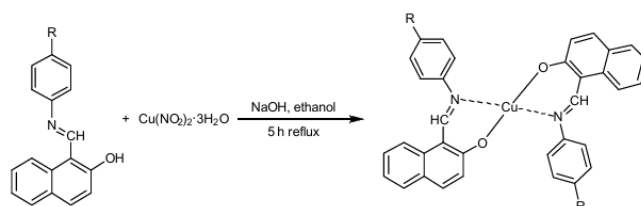
Tabel 3. Aktivitas antibakteri bahan yang diuji (MIC, mmol L^{-1}) (Guo *et al.*, 2019)

Senyawa	Stafilokokus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa
Ligand HL	2.5	5	2.5
Kompleks Cu(II)	2.5	1,25	2.5
Penisilin	10	10	2.5

Tabel 3 menunjukkan bahwa kompleks *Schiff base*–Cu(II) memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan ligan bebas, terutama terhadap *Escherichia coli*, yang mendukung teori elasi dan peningkatan lipofilisitas kompleks logam dalam menghambat pertumbuhan bakteri Gram-negatif.

Aktivitas Antikanker Kompleks Cu(II)–Schiff Base

Penelitian tentang agen antikanker berbasis logam, khususnya senyawa tembaga telah berkembang seiring dengan penemuan efektivitas cisplatin dalam terapi tumor (Ansari *et al.*, 2023). Potensi senyawa tembaga sebagai agen antikanker dikaitkan dengan efektivitas biologisnya dan kemungkinan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa platinum konvensional (Ji *et al.*, 2023; Molinaro *et al.*, 2020). Ion Cu^{2+} memiliki sifat redoks yang memungkinkan reaksi intraseluler untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menginduksi stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan pada DNA dan komponen sel kanker (Molinaro *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2023). Mekanisme ini memainkan peran penting dalam menghambat proliferasi sel kanker dan memicu jalur kematian sel terprogram (Ji *et al.*, 2023; Molinaro *et al.*, 2020). Lebih lanjut, tembaga merupakan unsur penting dalam berbagai proses fisiologis, sehingga kompleks Cu(II) berpotensi menunjukkan selektivitas yang lebih baik terhadap sel kanker daripada sel normal (Wang *et al.*, 2023; Ansari *et al.*, 2023). Penelitian Abbas *et al.* (2025) mengembangkan dan mengevaluasi kompleks Cu(II) berbasis ligan *Schiff base* serta ligan *azo dye* sebagai kandidat senyawa antikanker, terhadap kanker payudara. Ligand *Schiff base* diperoleh melalui reaksi kondensasi antara 2-hidroksi-1-naftaldehida dan turunan anilin tersubstitusi (Br, OCH_3 , dan NO_2) dalam etanol dengan asam asetat sebagai katalis. Reaksi ini menghasilkan ikatan *azomethine* ($-\text{C}=\text{N}-$) yang merupakan ciri khas pembentukan *Schiff base*. Sementara itu, ligan azo disintesis melalui reaksi diazotisasi anilin diikuti dengan reaksi penggantian dengan 2-naftol pada suhu rendah ($0-5^\circ\text{C}$). Variasi gugus penarik dan pendonor elektron pada cincin aromatik bertujuan untuk memodifikasi sifat elektronik ligan, yang pada gilirannya memengaruhi kemampuan koordinasi dan aktivitas biologisnya.



Gambar 7. Sintesis kompleks Cu(II) dari ligan *Schiff base* (Abbas *et al.*, 2025)

Pengujian aktivitas antikanker menggunakan metode MTT menunjukkan bahwa beberapa kompleks Cu(II), khususnya CuABr , CuBBR , dan CuAOCH_3 , memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih selektif terhadap sel kanker payudara dibandingkan sel normal. Nilai IC_{50} yang lebih rendah pada sel kanker menunjukkan potensi kompleks-kompleks ini sebagai kandidat agen antikanker. Variasi aktivitas ini dipengaruhi oleh sifat elektronik substituen pada ligan, di mana gugus penarik atau pendonor elektron berperan dalam meningkatkan interaksi kompleks dengan sistem biologis.

Tabel 4. Nilai IC₅₀ kompleks tembaga yang dihitung terhadap sel kanker payudara manusia dan sel normal (Break *et al.*, 2023)

Complexes	IC ₅₀ (μM)		Adjusted p-value
	MDA-MB-231	MCF10A	
CuABr	196.80	57.99	0.0003
CuAOCH ₃	106.00	41.65	0.0015
CuANO ₂	29.89	76.74	0.0008
CuBBr	370.60	91.45	0.0017
CuBOCH ₃	27.60	17.40	0.0174
CuBNO ₂	17.76	1.81	0.0221

Dalam penelitian yang sejalan dilakukan oleh Break *et al.* (2023) di mana kompleks Cu(II), terutama turunan SMDTC menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih tinggi daripada ligan bebas terhadap sel MCF-7 dan MDA-MB-231, serta aktivitas antimikroba selektif terhadap bakteri Gram-positif.

Tabel 5. Sintesis ligan *Schiff base* dan kompleks Cu (II) yang sesuai (Break *et al.*, 2023)

Compound	R	R ₁	R ₂
1	CH ₃	H	H
2	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃
4	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
6	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₃
7	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
8	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
9	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
10	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃

Ligan *Schiff base* tersebut dikompleksasikan seperti pada gambar 3. Hasil penelitian Break *et al.* (2023) dinilai memiliki potensi sebagai agen antikanker dan antimikroba. Kompleks Cu(II) diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap dua lini sel kanker payudara, MCF-7 dan MDA-MB-231 menggunakan metode MTT. Ligan *Schiff base* turunan glioksal (1 dan 2) menunjukkan aktivitas tertinggi terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ masing-masing 6,9 dan 2,6 μM. Peningkatan panjang rantai awalnya menurunkan aktivitas, tetapi dengan rantai yang lebih panjang aktivitas meningkat kembali, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan nilai IC₅₀ untuk senyawa 5-10. Secara umum, tidak ada perbedaan signifikan antara ligand berbasis SMDTC dan SBDTC terhadap sel MCF-7. Kompleksasi dengan ion Cu²⁺ secara signifikan meningkatkan aktivitas sitotoksik beberapa ligan, khususnya kompleks Cu1, yang menunjukkan aktivitas tertinggi dengan nilai IC₅₀ sebesar 1,7 μM. Peningkatan aktivitas ini dijelaskan oleh teori kelasi, di mana delokalisasi elektron dan peningkatan lipofilisitas kompleks memfasilitasi penetrasi ke dalam membran sel dan mengganggu proses seluler. Namun, beberapa kompleks tidak menunjukkan peningkatan atau penurunan aktivitas setelah kompleksasi yang diduga disebabkan oleh kelarutan kompleks logam yang rendah. Meskipun kompleks Cu(II) berbasis ligan Schiff base memiliki batasan kelarutan yang dapat memengaruhi aktivitas biologisnya,

beberapa kompleks yang disintesis telah dilaporkan menunjukkan potensi antikanker yang signifikan. Faktanya, sejumlah kompleks Cu(II) menunjukkan aktivitas sitotoksik yang setara atau lebih tinggi daripada obat kemoterapi komersial seperti cisplatin, yang terkait dengan interaksinya dengan DNA dan induksi stres oksidatif pada sel kanker.

Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan literatur, dapat disimpulkan bahwa sintesis ligan *Schiff base* dan kompleks Cu(II) telah berhasil dilakukan melalui berbagai metode kondensasi dan kompleksasi yang relatif sederhana, dengan atom nitrogen donor *azomethine* dan oksigen atau belerang memainkan peran penting dalam pembentukan struktur kompleks yang stabil. Karakterisasi menggunakan spektroskopi dan teknik analitis, seperti FT-IR, UV-Vis, dan difraksi sinar-X, secara konsisten mengonfirmasi pembentukan kompleks *Schiff base*-Cu(II) dengan geometri koordinasi yang khas. Selain itu, pembentukan kompleks Cu(II) telah terbukti meningkatkan aktivitas biologis ligan *Schiff base*, baik sebagai agen antibakteri maupun antikanker. Peningkatan aktivitas ini terutama disebabkan oleh efek kelasi, yang mengurangi polaritas ion logam, meningkatkan lipofilisitas kompleks, dan memudahkan penetrasi senyawa ke dalam sel serta interaksinya dengan biomolekul target. Oleh karena itu, kompleks *Schiff base*-Cu(II) memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat senyawa bioaktif baru di bidang farmasi dan kimia medis, terutama dalam upaya mengatasi resistensi mikroba dan batasan terapi kanker konvensional.

Daftar Pustaka

- Abbas, Haneen & Aldoghachi, Faris & Saleh, Basil & Taufiq-Yap, Yun Hin. (2025). Synthesis, Characterization, and Anti-Breast Cancer Properties of Cu(II) Complexes with Schiff Base and Azo Dye Ligands. *Indonesian Journal of Chemistry*, 25. 864. 10.22146/ijc.103683.
- Alothman, A. A., Al-Farraj, E. S., Al-Onazi, W. A., Almarhoon, Z. M., & Al-Mohaimeed, A. M. (2019). Spectral Characterization, Electrochemical, Antimicrobial and Cytotoxic Studies on New Metal (II) Complexes Containing N₂O₄ Donor Hexadentate Schiff Base Ligand. *Arabian Journal of Chemistry*, 13, 3889–3902.
- Ansari, M.F., Khan, H.Y., Tabassum, S., and Arjmand, F.(2023). Advances in Anticancer Alkaloid-Derived Metallo-Chemotherapeutic Agents in the last Decade: Mechanism of Action and Future Prospects. *Pharmacol. Ther.*, 241, 108335.
- Arumugam, A. P., Elango, G., & Guhanathan, S. (2017). Synthesis and Characterization of Novel Schiff Base Cu(II) Complexes: Antimicrobial and Molecular Docking Studies. *Journal of Chemistry, Environmental Sciences and Its Applications*, 3(1), 75–90.

- Badea, M., Calu, L., Celan Korošin, N., David, I. G., Chifiriuc, M. C., Bletu, C., Ioniță, G., Silvestro, L., Maurer, M., & Olar, R. (2018). Thermal Behaviour of Some Biological Active Perchlorate Complexes with a Triazolopyrimidine Derivative. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*.
- Break, M. K. B., Fung, T. Y., Koh, M. Z., Ho, W. Y., Tahir, M. I. M., Elfar, O. A., ... & Khoo, T. J. (2023). Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial and In Vitro Anticancer Activity of Novel Macrocyclic Schiff Bases and their Cu (II) Complexes Derived from S-Methyl and S-Benzyl Dithiocarbazate. *Molecules*, 28(13), 5009.
- Brewer, G. J. (2009). The Risks of Copper Toxicity Contributing to Cognitive Decline in the Aging Population and to Alzheimer's Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 28 (3), 238–242.
- Buta, I., Cseh, L., Cretu, C., Aparaschivei, D., Maxim, C., Loennecke, P., & Costisor, O. (2018). Polynuclear Copper (II) Complexes with Hexadentate Schiff Base Directed by the Counter Ion. Syntheses, Crystal Structures and Magnetic Properties. *Inorganica Chimica Acta*, 475, 133-141.
- Chasanah, U. W., Widodo, D. S., & Mulyani, N. S. (2015). Sintesis Elektrokimia Kompleks Cu (II)-Basa Schiff N-Benziliden Anilin dan Uji Aktivitas Sebagai Antibakteri terhadap Escherichia Coli dan Staphylococcus Aureus. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 18(1), 34-38.
- Chohan, Z. H., Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2010). Metal Binding and Antibacterial Activity of Schiff Bases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(1), 1–6.
- Daniel, K. G., P. Gupta, R. H. Harbach, W. C. Guida, and Q. P. Dou. (2004). Organic Copper Complexes as a New Class of Proteasome Inhibitors and Apoptosis Inducers in Human Cancer Cells. *Biochemical Pharmacology*, 67 (6): 1139–1151.
- Dong, Y. W., Wang, P., Fan, R. Q., Chen, W., Wang, A. N., & Yang, Y. L. (2017). Different Conjugated System Cd (II)/Hg (II) Schiff Base Complexes: Syntheses, Supramolecular Metal–Organic Frameworks, Luminescent Properties and DFT Study. *Journal of Coordination Chemistry*, 70(11), 1953-1972.
- Elachi, Kismat & Haque, Md & Mohapatra, Ranjan & Zahan, Md.Kudrat-E. (2019). Synthesis, Spectral and Thermal Characterization of Cu(II) Complexes Containing Schiff Base Ligands and Their Antibacterial Activity Study. *American Journal of Materials Synthesis and Processing*, 4. 43-53. 10.11648/j.ajmsp.20190401.16.
- Emam, S. M., Abouel-Enein, S. A., & Abdel-Satar, E. M. (2019). Structural Characterization, Thermal Investigation and Biological Activity of Metal Complexes Containing Schiff Base Ligand (Z)-3-(1-(4, 6-dimethyl-1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridin-3-yl) imino) ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(5), e4847.
- Guo, Y., Hu, X., Zhang, X., Pu, X., & Wang, Y. (2019). The Synthesis of a Cu (ii) Schiff Base Complex using a Bidentate N2O2 Donor Ligand: Crystal Structure, Photophysical Properties, and Antibacterial Activities. *RSC advances*, 9(71), 41737-41744.
- Hossain, Md. S., A. S. M. E. Shaheed, M. M. Haque, Ranjan K Mohapatra, C. M. Zakaria, Md. Kudrat-E-Zahan. (2018). Synthesis and Characterization of Cu(II) and Co(II) Complexes Containing Schiff Base Ligands Towards Potential Biological Application. *Journal of Physical Chemical and Biological Sciences*, 8 (4), 654-668.
- Hossain, Md. S., C. M. Zakaria, Md. Kudrat-E-Zahan. (2017). Synthesis, Spectral and Thermal Characterization of novel Cu(II) Complexes with Two New Schiff Base Ligand Towards Potential Biological Application. *Der Chemica Sinica*, 8 (3), 380-392.
- Ji, P., Wang, P., Chen, H., Xu, Y., Ge, J., Tian, Z., and Yan, Z. (2023). Potential of Copper and Copper Compounds for Anticancer Applications. *Pharmaceuticals*, 16 (2), 234.
- Khalil, M.M.H., Ismail, E.H., Mohamed, G.G., Zayed, E.M. and Badr, A. (2012). Synthesis and Characterization of a Novel Schiff-Base Metal Complexes and Their Application in Determination of Iron in Different Types of Natural Water. *Journal of Inorganic Chemistry*, 2, 13-21.
- Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G., & Mohamed, G. G. (2018). Metal Complexes of Novel Schiff Base Derived from Iron Sandwiched Organometallic and 4-nitro-1,2-Phenylenediamine: Synthesis, Characterization, DFT Studies, Antimicrobial Activities and Molecular Docking. *Applied Organometallic Chemistry*, 32, e4289.
- Mezaal, E. N., Sadiq, K. A., & Rumez, R. M. (2024). Spectrophotometric Method for Determination of Cu (II) using a New Schiff Base Ligand. *Journal of Applied Spectroscopy*, 91(1), 236-245.
- Molinaro, C., Martoriati, A., Pelinski, L., and Cailliau, K. (2020). Copper Complexes as Anticancer Agents Targeting Topoisomerases I and II. *Cancers*, 12 (10), 2863.
- Pahonțu, E., Ilieș, D. C., Shova, S., Paraschivescu, C., Badea, M., Gulea, A., & Roșu, T. (2015). Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Copper (II) Complexes with the Schiff Base Derived from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde. *Molecules*, 20(4), 5771-5792.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. A. (2015). Introduction to Spectroscopy (5th ed.). Cengage Learning.

- Puig, S. and D. J. Thiele. (2002). Molecular Mechanisms of Copper Uptake and Distribution. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6 (2), 171–180.
- Ramezani, S., Pordel, M., & Davoodnia, A. (2019). Synthesis, Characterization and Quantum-Chemical Investigations of New Fluorescent Heterocyclic Schiff-Base Ligands and Their Cobalt (II) Complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 484, 450-456.
- Sarmah, K., Pandit, G., Das, A. B., Sarma, B., & Pratihari, S. (2017). Steric Environment Triggered Self-Healing Cu(II)/Hg(II) Bimetallic Gel with Old Cu(II)-Schiff Base Complex as a New Metalloligand. *Crystal Growth & Design*, 17(1), 368-380.
- Shampa, J. A., Islam, M. R., Hossain, M. S., Rahman, G. T., Zakaria, C. M., & Zahan, M. K.-E. (2017). Physicochemical and Antibacterial Activity Investigation on Noble Schiff Base Cu(II) Complex. *American Journal of Heterocyclic Chemistry*, 3(4), 37–41.
- Singh, K., Barwa, M. S., & Tyagi, P. (2018). Synthesis, Characterization and Biological Studies of Metal Complexes of Schiff Bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(2), 448–455.
- Sirumapea, L., & Anggraini, D. (2016). Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Antibakteri Kompleks Schiff Base dengan Tembaga (Cu). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3(1), 1-8.
- Tian, H., Qiao, X., Zhang, Z. L., Xie, C. Z., Li, Q. Z., & Xu, J. Y. (2018). A High Performance 2-Hydroxynaphthalene Schiff Base Fluorescent Chemosensor for Al³⁺ and its Applications in Imaging of Living Cells and Zebrafish in vivo. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 207, 31-38.
- Wang, C., Yang, X., Dong, C., Chai, K., Ruan, J., and Shi, S. (2023). Cu-Related Agents for Cancer Therapies. *Coord. Chem. Rev.*, 487, 215156.
- Weder, J. E., C. T. Dillon, T. W. Hambley. (2002). Copper Complexes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: an Opportunity Yet to be Realized. *Coordination Chemistry Reviews*, 232 (2), 95–126.
- Yusof, E.N.M., Azam, M., Sirat, S.S., Ravooof, T.B.S.A., Page, A.J., Veerakumarasivam, A., Karunakaran, T., Razali, M.R. (2022). Dithiocarbazate Ligand-Based Cu(II), Ni(II), and Zn(II) Complexes: Synthesis, Structural Investigations, Cytotoxicity, DNA Binding, and Molecular Docking Studies. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2022, 2004052.