

Studi Literatur : Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Turunan Baru dengan Aktivitas Antidiabetes yang Lebih Unggul

Saeful Amin¹, Alifia Chlorena Putri²

^{1,2} Program Studi S1 Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Corresponding Author: Alifia Chlorena Putri, e-mail: alifiachlorenaputri@gmail.com

Published: May, 2025

ABSTRAK

Penelitian ini merupakan studi literatur sistematis yang bertujuan untuk merangkum perkembangan terkini dalam sintesis dan karakterisasi senyawa turunan baru dengan potensi aktivitas antidiabetes yang lebih unggul. Artikel yang dianalisis berasal dari publikasi ilmiah dalam rentang tahun 2019 hingga 2025 dan mencakup data uji *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico*. Analisis dilakukan terhadap strategi sintesis, teknik karakterisasi (seperti FTIR, NMR, LC-MS, dan XRD), nilai IC₅₀ terhadap enzim α -glukosidase dan α -amilase, hasil molecular docking, serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas melalui prediksi ADMET. Hasil menunjukkan bahwa senyawa thiazolidinedion–morfolin dan turunan triazol memiliki aktivitas antidiabetes yang tinggi, baik dari segi efektivitas biologis, afinitas ikatan, maupun kelayakan farmakokinetik. Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan multidisipliner dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes generasi baru yang lebih selektif, efektif, dan aman.

Kata Kunci: Sintesis senyawa turunan, aktivitas antidiabetes, α -glukosidase, molecular docking, ADMET, *in vitro*, *in vivo*

ABSTRACT

*This study is a systematic literature review aimed at summarizing recent advances in the synthesis and characterization of novel derivative compounds with enhanced antidiabetic activity. The analyzed data were derived from English-language peer-reviewed journal publications from 2019 to 2025, covering *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies. The analysis focused on synthesis strategies, characterization techniques (FTIR, NMR, LC-MS, XRD), IC₅₀ values against α -glucosidase and α -amylase, molecular docking interactions, and pharmacokinetic and toxicity assessments based on ADMET predictions. The findings revealed that derivatives such as thiazolidinedione-morpholine and triazole compounds demonstrated remarkable antidiabetic potential in terms of binding affinity, biological activity, and pharmacokinetic properties. This review highlights the significance of multidisciplinary approaches in the development of next-generation antidiabetic agents that are safer, more effective, and highly selective.*

Keyword: Derivative synthesis, antidiabetic activity, α -glucosidase, molecular docking, ADMET, *in vitro*, *in vivo*

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan, dengan prevalensi yang terus meningkat dan kontribusi besar terhadap morbiditas serta mortalitas akibat komplikasi vaskular, baik mikro maupun makro (Daio et al., 2020; Pradhan et al., 2024). Secara patofisiologis, kondisi ini melibatkan glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan resistensi insulin yang memperburuk disfungsi endotel dan meningkatkan agregasi trombosit (Daio et al., 2020). Walaupun tersedia berbagai terapi seperti agonis reseptor GLP-1, DPP-4 inhibitor, dan SGLT-2 inhibitor, efektivitasnya terhadap pencegahan komplikasi masih belum konsisten (Tsapas et al., 2020; Dahlén et al., 2022).

Terapi farmakologis konvensional, termasuk metformin, sulfonilurea, dan α -glukosidase inhibitor, telah terbukti secara klinis, tetapi tetap memiliki berbagai keterbatasan seperti efek samping gastrointestinal, hipoglikemia, dan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular (Gummidi et al., 2021; Patil et al., 2024). Selain itu, resistensi obat pada sebagian pasien mengurangi efektivitas terapi, sehingga diperlukan alternatif yang lebih unggul dalam hal selektivitas dan keamanan.

Salah satu pendekatan inovatif adalah pengembangan senyawa derivatif yang menargetkan enzim metabolisme glukosa seperti α -glukosidase dan α -amilase. Senyawa dari kelas thiazolidinedione, rodanin, dan spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] telah menunjukkan aktivitas penghambatan enzim yang menjanjikan (Toumi et al., 2020; Bansal et al., 2019). Selain itu, penggunaan pendekatan organokatalisis asimetris dalam sintesis senyawa stereopure dapat meningkatkan afinitas terhadap target enzim spesifik, seperti pada turunan cyclohexanone dan isatin (Sadiq et al., 2022).

Strategi sintesis multikomponen dalam satu pot berbasis cairan ionik juga memberikan kontribusi besar dalam pengembangan senyawa hibrida dengan keragaman struktural dan aktivitas biologis tinggi. Contohnya, senyawa thiazolidine-4-one dan turunan thiazolidinedione-morpholine telah menunjukkan potensi sebagai inhibitor enzim melalui uji *in vitro* dan simulasi *in silico* menggunakan molecular docking yang mengungkapkan interaksi kuat pada residu aktif enzim (Gummidi et al., 2021; Behrouz et al., 2025; Ellouz et al., 2024; Shafique et al., 2023).

Dengan menggabungkan pendekatan sintesis laboratorium dan simulasi molekuler, penelitian-penelitian ini memperkuat pemahaman tentang hubungan struktur dan aktivitas (Structure–Activity Relationship/SAR) senyawa kandidat. Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk merangkum temuan terbaru dalam sintesis, karakterisasi, dan evaluasi aktivitas antidiabetes dari senyawa turunan baru, guna mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman di masa mendatang (Daio et al., 2020; Pradhan et al., 2024).

METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan melalui studi literatur sistematis untuk mengkaji sintesis, karakterisasi, dan aktivitas antidiabetes senyawa turunan baru. Data diperoleh dari publikasi ilmiah berbahasa

Inggris yang terbit pada jurnal peer-reviewed antara tahun 2019 hingga 2025, dengan sumber utama berasal dari basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Web of Science, dan Google Scholar. Artikel yang disertakan memuat data sintesis senyawa serta uji aktivitas antidiabetes secara in vitro, in vivo, atau in silico. Analisis dilakukan terhadap strategi sintesis, teknik karakterisasi spektroskopi, hasil pengujian aktivitas enzimatis berdasarkan nilai IC_{50} , interaksi molekuler melalui molecular docking, serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas berbasis prediksi ADMET.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

No	Referensi	Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Sinurat, M.R., Rahmayanti, & Rizalullah, R. (2021)	Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (<i>Smallanthus sonchifolius</i>) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico.	Penelitian ini dilakukan dengan metode In Silico dan perangkat lunak Vina AutoDock digunakan untuk proses penambatan. Hasil optimasi gridbox dengan melakukan penambatan ulang ligan kontrol diperoleh hasil RMSD sebesar 1.628 Å.	Hasil penambatan molekuler menunjukkan bahwa senyawa daun yakon berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4 melalui ikatan hidrogen dengan residu aktif seperti Glu205, Glu206, dan Ser630. Dari tiga ligan yang diuji, <i>benzyl alcohol</i> 7-O- α -L- <i>arabinopyranosyl</i> -(1'' $\rightarrow$ 2')- β -D- <i>glucopyranoside</i> (ligan 2) menunjukkan afinitas paling kuat dengan nilai ΔG -7,7 kkal/mol, menandakan stabilitas dan potensi antidiabetes yang lebih tinggi dibandingkan ligan lainnya.
2	Dewi Meliati Agustini Anggi suprabawati, Shindi Mulfani Defara, Y.F.Y (2020)	enyawa Terpenoid Dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak n-heksana Dan Metanol Hydrangea macrophylla.	Pemisahan senyawa dilakukan dengan metode kromatografi cair vakum (KCV) dengan pelarut n-heksana-etil asetat, kromatografi kolom (KG) dengan pelarut n-heksana-etil asetat dan pemurnian dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Karakterisasi senyawa hasil isolasi dengan spektroskopi NMR, UV dan IR. Uji aktivitas antidiabetes terhadap ekstrak n-heksana secara in vitro	Karakterisasi isolat menunjukkan serapan UV-Vis pada 204 nm dan spektrum FTIR mengindikasikan adanya gugus keton, alkohol, C-O alkohol, serta C-H alifatik. Data ^1H -NMR menunjukkan keberadaan 30 atom hidrogen, khas senyawa seskuiterpen terhidroksilasi. Uji aktivitas antidiabetes menunjukkan ekstrak n-heksana memiliki potensi kuat sebagai inhibitor α -amilase dengan inhibisi 97,52%, sedangkan ekstrak metanol menunjukkan hasil negatif (-294,435%) sehingga memerlukan pengujian lanjutan.

			dengan enzim α -amylase.	
3	Amin Usdaita, F.C., & Prasetiawati, R. (2024)	<i>Bionformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates</i>	Metode ini mencakup analisis fisikokimia dengan Lipinski's Rule of Five, serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas menggunakan PrADMET dan Toxtree. Struktur makromolekul dari PDB disiapkan dengan menghapus air menggunakan Discovery Studio. Validasi docking dilakukan melalui redocking di AutoDock Tools (RMSD <2Å). Ligan uji, berupa turunan flavonoid dari kumis kucing, dioptimasi menggunakan ChemDraw dan disimpan dalam format .pdb.	Hasil docking menunjukkan tiga senyawa uji memiliki aktivitas lebih tinggi dibanding ligan pembanding. Luteolin menghambat Protein Tyrosine Phosphatase 1B dengan ΔG -8,05 kkal/mol dan K_i 1,25 μM melalui interaksi dengan enam residu asam amino. Sinensetin dan 6-hidroksi-5,7,4'-trimetoksiflavon menghambat enzim aldosa reduktase dengan ΔG masing-masing -7,72 dan -7,02 kkal/mol, serta K_i 2,19 dan 7,14 μM , melalui ikatan dengan beberapa residu aktif enzim.
4	Amin, A., & Harahap, F.S.(2024)	<i>ANTIDIABETIK DARI TANAMAN KUMIS KUCING (ORTHOSIPHON STAMINEUS BENTH .) MELALUI PENDEKATAN DOCKING MOLEKULER</i>	Studi ini menggunakan metode tinjauan literatur untuk merangkum, membandingkan, dan mengevaluasi hasil penelitian terdahulu terkait potensi diuretik dan antidiabetik tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.).	Analisis menunjukkan bahwa senyawa seperti asam litospermat I, dikafeoil tartarat, dan ortosifonon C berpotensi sebagai diuretik dengan energi ikatan lebih rendah dibanding obat konvensional. Studi <i>in silico</i> juga mengungkap interaksi kuat flavonoid kumis kucing dengan enzim PTP1B dan aldosa reduktase. Secara farmakokinetik dan toksikologis, senyawa tersebut memiliki profil aman dan baik diserap, mendukung potensinya sebagai kandidat obat diuretik dan antidiabetik alami.

5	Prasetyo, A., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., & Amin, S. (2024)	<i>Studi In Silico Senyawa Bioaktif pada Dan Yakon (Smallanthus sonchifolius) , Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.), Daun Salam (Syzygium polyanthum) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2</i>	Informasi senyawa aktif diperoleh melalui basis data PubChem, sedangkan struktur kristal kompleks SGLT2-MAP17 manusia dengan empagliflozin diambil dari Protein Data Bank (PDB ID: 7VSI). Proses <i>molecular docking</i> dilakukan menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker, dan simulasi <i>molecular dynamics</i> dilakukan dengan bantuan YASARA Dynamics.	Hasil docking molekuler menunjukkan bahwa empat senyawa memiliki nilai rerank score yang lebih negatif dibandingkan ligan pembanding (empagliflozin). Visualisasi interaksi mengidentifikasi residu asam amino PHE 98 dan VAL 157 sebagai kunci dalam pengikatan. Dari simulasi dinamika molekuler, kompleks ligan dengan ikatan paling stabil adalah senyawa 3,4-dicaffeoylquinic acid, yang menunjukkan kestabilan terbaik di antara semua senyawa uji.
6	Nadera, F.D., Tutik T., & Saputri, G.A.R. (2023)	UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH (Allium cepa L.) TERHADAP INHIBISI ENZIM α -GLUKOSIDASE	Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi refluks dengan pelarut metanol, kemudian dilakukan uji aktivitas terhadap enzim α -glukosidase menggunakan teknik spektrofotometri.	Ekstraksi menghasilkan rendemen sebesar 12%. Skrining fitokimia menunjukkan adanya flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin, sedangkan triterpenoid tidak terdeteksi. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak metanol kulit bawang merah terhadap enzim α -glukosidase menunjukkan nilai IC ₅₀ sebesar 13,43 ppm, yang tergolong aktivitas sedang, sementara akarbose sebagai kontrol positif memiliki nilai IC ₅₀ sebesar 1,04 ppm dan dikategorikan sebagai aktivitas kuat.
7	Ariinal, A., Almurdati, M., Hendra, R., & Teruna, H.Y.(2020)	ISOLASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES KULIT BATANG TUMBUHAN JELUTUNG (Dyera costulata)	Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi, sedangkan isolasi senyawa dilakukan dengan kromatografi cair vakum. Uji aktivitas antidiabetes dilakukan melalui penghambatan enzim α -glukosidase menggunakan substrat p-nitrophenyl- α -D-	Hasil isolasi dari ekstrak diklorometana menghasilkan senyawa asam benzoat, sementara ekstrak n-heksana menghasilkan senyawa lupeol. Uji aktivitas antidiabetes menunjukkan bahwa asam benzoat memiliki efek sedang (IC ₅₀ 143,259 μ g/mL) dan lupeol menunjukkan efek kuat (IC ₅₀ 42,257 μ g/mL), meskipun masih di bawah efektivitas akarbose (IC ₅₀ 19,734 μ g/mL). Dengan

			glucopyranoside (p-NPG), dengan akarbose sebagai kontrol positif, dan absorbansi diukur pada panjang gelombang 415 nm.	demikian, tanaman ini berpotensi sebagai sumber obat antidiabetes alami.
8	Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2020)	Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (Zingiber Officinale) dan (Cymbopogon citratus) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ	Penelitian ini menggunakan pendekatan in silico, di mana ligan uji diperoleh dari basis data ChEBI, sedangkan struktur reseptor diambil dari Protein Data Bank. Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak Arguslab, dan hasil visualisasinya dianalisis dengan Discovery Studio.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa delapan senyawa aktif dalam jahe dan serih memiliki potensi antidiabetes yang aman berdasarkan uji toksisitas dan farmakokinetik. Dari hasil molecular docking, senyawa seperti cineol, farnesol, geraniol, linalool, limonen, pinen, dan terpineol memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan ligan pembanding, sehingga berpotensi berinteraksi dan bersaing untuk berikatan dengan reseptor PPAR γ .
9	Ilmia, N. (2024)	PENELUSURAN FRAKSI AKTIF BIJI BUAH KALANGKALA (Litsea angulata) SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIDIABETES	Penentuan aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH dengan vitamin C sebagai pembanding, sedangkan uji aktivitas antidiabetes secara in vitro menggunakan metode penghambatan enzim α -glukosidase dengan akarbose sebagai kontrol.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi metanol memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetes paling tinggi, dengan nilai IC ₅₀ sebesar 32,84 $\pm$ 1,51 ppm dan aktivitas penghambatan α -glukosidase sebesar 6,84 $\pm$ 12,86 U/L. Sebagai perbandingan, fraksi etil asetat dan n-heksan menunjukkan aktivitas yang lebih rendah baik dalam uji antioksidan maupun antidiabetes.
10	Shafique,, K., Farrukh, A., Ali, T. M. Oasim, S., Jafri, L., Abd-Robbah, H., Al-Anazi, M., & Kalsoom, S (2023)	Designing Click One-Pot Synthesis and Antidiabetic Studies of 1,2,3-Triazole Derivatives	Penelitian ini melibatkan sintesis serangkaian senyawa turunan 1,2,3-triazol menggunakan metode reaksi klik satu pot. Karakterisasi senyawa dilakukan melalui spektroskopi FT-IR, ¹ H-NMR, dan LC-MS, serta pengujian aktivitas biologis	Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa yang disintesis berinteraksi baik dengan protein target 1T69. Uji penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi sebagai agen antidiabetes, dengan senyawa K-1 sebagai yang paling aktif. Temuan ini menunjukkan bahwa triazol hasil sintesis memiliki prospek sebagai

			secara in silico dan in vitro.	kandidat obat antidiabetes tipe II.
11	Sadiq, A., Mahnashi, M., Rashid, U., Jan, M., Alshahrani, M., & Huneif M., & Hunief M. (2020)	3-(((1S,3S)-3-((R)-Hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-oxocyclohexyl)methyl)pentane-2,4-dione: Design and Synthesis of New Stereopure Multi-Target Antidiabetic Agent	Penelitian ini mensintesis senyawa kiral S,S,R-5 melalui organokatalisis asimetris dengan rasio enansiomer 99:1. Senyawa tersebut diuji secara in vitro terhadap α -glukosidase, α -amilase, PTP1B, dan DPPH, serta dianalisis interaksinya melalui molecular docking.	Semua senyawa menunjukkan aktivitas penghambatan yang baik, dengan senyawa K-1 paling potensial, menghambat α -amilase 87,01% dan α -glukosidase 99,17% pada 800 μ g/mL. Uji in silico dan in vitro mendukung triazol sebagai kandidat antidiabetes tipe II.
12	Huneif, M. A., Mahnashi, M. H., Jan, M. S., Shah, M., Almedhesh, S. A., Alqahtani, S. M., Alzahrani, M. J., Ayaz, M., Ullah, F., Rashid, U., & Sadiq, A. (2023)	New Succinimide-Thiazolidinedione Hybrids as Multitarget Antidiabetic Agents: Design, Synthesis, Bioevaluation, and Molecular Modelling Studies	Penelitian ini mencakup sintesis lima turunan suksinimida-thiazolidindion (10a-e) dan uji in vitro terhadap enzim α -glukosidase, α -amilase, PTP1B, dan DPP4. Senyawa paling aktif (10d) dilanjutkan ke uji hewan dan analisis molecular docking menggunakan MOE untuk memprediksi interaksinya dengan target enzim.	Senyawa 10d menunjukkan aktivitas antidiabetes paling kuat terhadap seluruh target enzim, sehingga dilanjutkan ke uji hewan dan studi docking menggunakan MOE. Hasil keseluruhan mendukung potensi senyawa ini sebagai agen antidiabetes baru.
13	Patil, S., Alegaon, S., Gharge, S., Ranade, S., & Khatib, N. A. (2024)	Molecular hybridization, synthesis, in vitro α -glucosidase inhibition, in vivo antidiabetic activity and computational studies of isatin based compounds	Penelitian ini mencakup sintesis dan karakterisasi senyawa isatin-tiazol (7a-7j), dilanjutkan dengan uji aktivitas antidiabetes secara in vitro dan in vivo, serta analisis interaksi dan kestabilan senyawa melalui molecular	Seluruh senyawa (7a-7j) menunjukkan aktivitas penghambatan α -glukosidase yang mendekati acarbose. Senyawa 7d dan 7i menunjukkan efek antidiabetes signifikan secara in vivo, dengan 7d paling efektif menurunkan glukosa dan trigliserida.

14	Bansal, G., Singh, S., Monga, V., Thanikachalam, P., & Chawla, P. (2019)	Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione-pyrazole conjugates as antidiabetic, anti-inflammatory and antioxidant agents	Penelitian ini mencakup sintesis 14 turunan tiazolidin-2,4-dion berantai pirol melalui reaksi empat tahap, dimonitor dengan TLC dan dikarakterisasi menggunakan spektroskopi. Uji molecular docking dilakukan terhadap PPAR- γ dan α -amilase, dilanjutkan dengan pengujian aktivitas antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan secara in vitro dan in vivo.	Senyawa GB14 terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan berperan sebagai inhibitor α -amilase yang aktif. Di sisi lain, senyawa GB7 menunjukkan potensi kuat sebagai antiinflamasi dengan menurunkan biomarker peradangan (TNF- α , IL- β , MDA), serta memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi.
15	Awash, M., Al-Smadi, D., Kumar, A., Olech, B., Dominiak, P., Jaradat, N., Antari, S., Mohammed, S., Nasasrh, A., Abualhasan, M., Musa, A., Suboh, S., Capan, I., Qneibi, M., & Natsheh, H. (2023)	Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substitued spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors	Penelitian ini mencakup sintesis dan karakterisasi senyawa benzodioxol karboksamida (Ia-Ic dan IIa-IIId), diikuti uji aktivitas α -amilase secara in vitro, evaluasi toksisitas sel melalui MTS assay, serta pengujian efek antidiabetes senyawa IIc secara in vivo pada mencit diabetes induksi streptozotosin.	
16	Toumi, A., Boudriga, S., Hamden, K., Sobeh, M., Cheurfa, M., Askri, M., Knorr, M., Strohmman, C., & Brieger, L. (2020)	Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substitued spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors	Penelitian ini menggunakan metode reaksi one-pot tiga komponen ([3 + 2] sikloadisi) untuk mensintesis 19 senyawa rhodanine-fused spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoles], dengan melibatkan azometin ylide yang terbentuk secara in situ dari	Seluruh senyawa hasil sintesis menunjukkan aktivitas penghambatan α -amilase yang baik secara in vitro, dengan rentang IC ₅₀ antara 1,49–3,06 μ M, sebanding dengan obat pembanding akarbosa (IC ₅₀ = 1,56 μ M). Empat senyawa paling aktif (5g, 5k, 5s, dan 5l) diuji lebih lanjut secara in vivo pada tikus diabetes yang diinduksi alloxan dan terbukti menurunkan kadar

			kondensasi glisin metil ester dan isatin, serta dikondensasi dengan (Z)-5-arylidine-2-thioxothiazolidin-4-one. Struktur dan stereokimia senyawa dikonfirmasi melalui NMR dan difraksi sinar-X. Aktivitas inhibitor α-amilase diuji secara in vitro, dilengkapi dengan analisis SAR dan studi molecular docking untuk memodelkan interaksi senyawa dalam situs aktif enzim.	glukosa darah secara signifikan.
17	Adaika, A., Bekkar, Y., Youmbai, S., Bourougaa, L., Lanez, E., Ben Amor, M. L., Nesba, K., Lanez, T., & Bechki, L. (2025)	Synthesis, Antioxidant, and Antidiabetic Potential of Ferrocenylmethyl nucleobase Compounds: In Vitro, In Silico Molecular Docking, DFT Calculation, and Molecular Dynamic Simulations	Penelitian ini mencakup sintesis dan karakterisasi empat turunan ferrocenylmethyl nucleobase menggunakan spektroskopi. Optimasi struktur dilakukan dengan metode DFT, sedangkan aktivitas antidiabetes diuji melalui uji penghambatan enzim α-glukosidase dan α-amilase secara in vitro serta analisis molecular docking dan simulasi dinamika molekuler. Evaluasi farmakokinetik dan ADMET turut dilakukan untuk menilai profil keamanannya.	Senyawa yang disintesis memiliki geometri stabil dengan celah energi FMO rendah, mengindikasikan potensi bioaktivitas. Di antara senyawa yang diuji, FcMeTh menunjukkan aktivitas antidiabetes dan antioksidan paling unggul. Hasil simulasi menunjukkan senyawa ini berinteraksi kuat dan stabil dengan enzim target. Evaluasi ADMET menunjukkan senyawa aman dan cocok untuk penggunaan oral.
18	Behrouz, S., Rad, M., Miralaei, Z., Habibi, H., Khoradmehr, A., & Behrouz, M. (2025)	Design, synthesis, bioassay, and in silico studies of thiazolidinedione-morpholine hybrid ionic liquids as new	Penelitian ini melibatkan sintesis 16 senyawa thiazolidinedione-morfolin dalam bentuk ionic liquid melalui lima tahap reaksi, kemudian diuji	Sebanyak tujuh senyawa menunjukkan efek antidiabetes signifikan dalam 2 minggu, dan lima senyawa dalam 4 minggu. Senyawa 11k paling efektif menurunkan glukosa darah secara berkelanjutan. Hasil docking

		antidiabetic agents	efek antidiabetesnya pada mencit Balb/C diabetes. Analisis molecular docking terhadap senyawa paling aktif dilakukan terhadap enzim PPAR- γ , disertai evaluasi properti farmakokinetik dan kepatuhan terhadap aturan Lipinski.	menunjukkan senyawa ini memiliki afinitas ikatan dan stabilitas interaksi lebih tinggi dibanding rosiglitazon. Semua senyawa juga memenuhi kriteria farmakokinetik yang baik.
20	Gummidi, L., Kerru, N., Ebenezer, O., Awolade, P., Sanni, O., Islam, M., & Singh, P. (2021)	Multicomponent reaction for the synthesis of new 1,3,4-thiadiazole-thiazolidine-4-one molecular hybrids as promising antidiabetic agents through α -glucosidase and α -amylase inhibition	Senyawa turunan thiazolidine-4-one (4a–4n) berhasil disintesis melalui reaksi one-pot multikomponen dari tiga jenis senyawa awal. Seluruh senyawa diuji secara in vitro untuk menilai aktivitas antidiabetes, antioksidan, dan antimikroba.	Senyawa 4e menunjukkan penghambatan α -glukosidase dan α -amilase paling kuat, bahkan melampaui acarbose. Aktivitas ini sangat dipengaruhi oleh variasi substituen pada cincin fenil menurut analisis hubungan struktur-aktivitas.
21	Naglah., A., Al-Omar, M., Almehizia, A., Obaidullah, A., Bhat, M., Kalmouch, A., Al-Wasidi, A., Al-Humaidi, J., & Refat, M. (2020)	Synthesis, Characterization, and Anti-diabetic Activity of Some Novel Vanadium-Folate-Amino Acid Materials	Enam kompleks vanadil(IV) disintesis dari asam folat, VOSO_4 , dan berbagai asam amino dalam rasio setara. Senyawa dikarakterisasi menggunakan berbagai teknik spektroskopi, analisis termal, difraksi sinar-X, serta uji morfologi. Efektivitas antidiabetes dievaluasi pada tikus diabetes melalui pengukuran parameter biokimia darah dan organ.	Kompleks vanadil(IV) yang terbentuk memiliki struktur kristalin dengan stabilitas dan morfologi yang baik. Pengujian in vivo menunjukkan kemampuan senyawa dalam menurunkan kadar glukosa, memperbaiki fungsi organ, dan meningkatkan aktivitas antioksidan, menjadikannya kandidat potensial sebagai agen antidiabetes alternatif insulin.
22	Ellouz M., Ihammi, A., Baraich, A., Farihi, A., Addichi, D., Loughmari, S., Sebbar, N. K., Bouhrim,	Synthesis and In Silico Analysis of New Polyheterocyclic Molecules Derived from [1,4]-Benzoxazin-3-one and Their Inhibitory Effect against Pancreatic α -	Serangkaian senyawa baru turunan isoxazolinyl-triazolil-benzoxazin-3-one (5a–5o) disintesis menggunakan metode <i>click chemistry</i> dua tahap. Sintesis dimulai dengan reaksi sikloadisi antara	Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa 5a dan 5o paling aktif terhadap α -amilase, sementara 5n dan 5e paling efektif terhadap α -glukosidase. Semua senyawa memiliki potensi sebagai agen antidiabetik. Evaluasi ADME menunjukkan profil penyerapan usus yang tinggi

M., A. Mothana, R., M. Noman, O., Eto, B., Chigr, F., & Chigr, M. (2024)	Amylase and Intestinal α -Glucosidase	propargil dan azida, dan kesesuaian terhadap kriteria pengembangan obat oral. menggunakan oksim. Struktur senyawa dikarakterisasi dengan spektroskopi NMR dan IR, dan potensi antidiabetik dievaluasi secara <i>in silico</i> melalui molecular docking terhadap enzim α -amilase dan α -glukosidase.
--	--	---

Pembahasan

1. Strategi Sintesis Senyawa Turunan Baru

Berbagai pendekatan sintesis telah dikembangkan untuk memperoleh senyawa turunan baru dengan aktivitas antidiabetes yang unggul. Gummidi et al. (2021) berhasil mensintesis senyawa hibrida 1,3,4-tiadiazol–tiazolidin-4-on menggunakan metode multikomponen one-pot yang efisien dan memungkinkan integrasi dua gugus farmakofor aktif dalam satu molekul. Pendekatan hibridisasi ini meningkatkan diversifikasi struktur dan potensi farmakologis. Senyawa hasil sintesis menunjukkan rendemen tinggi (75–90%) dan kemurnian lebih dari 95%.

Pendekatan lain dilaporkan oleh Behrouz et al. (2025), yang mengembangkan senyawa hibrida thiazolidinedion–morfolin berbasis cairan ionik. Formulasi ini terbukti meningkatkan kelarutan dan stabilitas kimia senyawa, serta meningkatkan bioaktivitasnya secara signifikan. Sementara itu, Toumi et al. (2020) merancang senyawa derivat rhodanine-spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] melalui reaksi Mannich, menggabungkan kerangka pirrolidin dan oksindol untuk memperkuat efek biologis. Pendekatan sintesis asimetris juga dilaporkan oleh Sadiq et al. (2022), yang menghasilkan senyawa kiral S,S,R-5 dengan rasio enansiomerik 99:1, yang menunjukkan potensi multitarget dalam terapi antidiabetes.

2. Karakterisasi Senyawa

Karakterisasi struktur dilakukan dengan teknik spektroskopi dan difraksi sinar-X untuk memastikan kemurnian dan konfigurasi stereoisomer. Shafique et al. (2023) melaporkan bahwa senyawa triazol menunjukkan puncak khas FTIR untuk gugus C=N dan N–N ($1600\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$), serta sinyal ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR yang mendukung keberadaan struktur aromatik. Senyawa poliheterosiklik berbasis [1,4]-benzoksazin-3-on menunjukkan profil LC-MS yang sesuai dengan massa molekul teoritis (Ellouz et al., 2024). Selain itu, Patil et al. (2024) menunjukkan bahwa senyawa

berbasis isatin menampilkan pola difraksi sinar-X yang mendukung stabilitas kristalin dan orientasi ikatan yang optimal terhadap target biologis.

3. Evaluasi Aktivitas Antidiabetes

a. Aktivitas In Vitro

Evaluasi bioaktivitas dilakukan melalui uji inhibisi enzim α -glukosidase dan α -amilase. Senyawa rhodanine-spiroooksindol pirrolidin (Toumi et al., 2020) memiliki IC_{50} sebesar 1,49–3,06 μ M terhadap α -glukosidase, sebanding dengan akarbose ($IC_{50} = 1,56 \mu$ M). Senyawa K-1 (Shafique et al., 2023) menunjukkan efektivitas tertinggi dengan tingkat inhibisi mencapai 99,17%, menandakan potensi sebagai inhibitor yang sangat selektif. Senyawa 4e dari Gummidi et al. (2021) juga menunjukkan potensi penghambatan ganda terhadap α -glukosidase dan α -amilase, mengungguli aktivitas akarbose.

b. Studi In Vivo

Pengujian biologis lanjutan dilakukan pada model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ). Patil et al. (2024) melaporkan bahwa senyawa isatin-tiazol (7d) mampu menurunkan kadar glukosa darah dan trigliserida secara signifikan. Senyawa 11k dari Behrouz et al. (2025) menunjukkan efek hipoglikemik yang konsisten selama 2–4 minggu, mengindikasikan kestabilan aktivitas jangka panjang.

c. Studi Molecular Docking

Analisis in silico menunjukkan bahwa senyawa-senyawa terpilih memiliki interaksi spesifik dan afinitas tinggi terhadap target enzim. Senyawa 11k (Behrouz et al., 2025) memiliki energi bebas pengikatan ΔG sebesar $-170,69$ kkal/mol terhadap PPAR- γ , melampaui rosiglitazon ($-140,61$ kkal/mol), serta melibatkan interaksi elektrostatik dan hidrogen yang kuat. Senyawa triazol (Shafique et al., 2023) membentuk 5–7 ikatan hidrogen dengan situs aktif enzim, sedangkan luteolin (Amin et al., 2024) menunjukkan afinitas tinggi terhadap PTP1B ($\Delta G = -8,05$ kkal/mol). Interaksi dengan residu-residu penting seperti Glu205, Ser630, Trp59, dan Phe158 mendukung aktivitas inhibisi yang efisien.

d. Prediksi ADMET dan Bioavailabilitas

Prediksi farmakokinetik dan toksikologi memperkuat kelayakan senyawa untuk pengembangan lebih lanjut. Senyawa thiazolidinedion–morfolin dan ferrocenylmethylnucleobase dinyatakan memenuhi Lipinski's Rule of Five, menunjukkan bioavailabilitas oral yang baik serta sifat non-toksik, non-mutagenik, dan non-karsinogenik (Behrouz et al., 2025; Adaika et al., 2025).

4. Kandidat Senyawa Paling Potensial

Dari keseluruhan analisis, terdapat dua senyawa unggulan yang menunjukkan potensi paling tinggi sebagai kandidat obat antidiabetes:

Senyawa 11k (thiazolidinedione–morfolin): Memiliki aktivitas biologis kuat secara in vitro dan in vivo, afinitas pengikatan tinggi terhadap PPAR- γ , serta profil ADMET yang ideal (Behrouz et al., 2025). Ini menjadikannya kandidat utama untuk studi preklinis lebih lanjut.

Senyawa K-1 (triazol): Menampilkan aktivitas penghambatan α -glukosidase paling tinggi (99,17%) dalam uji in vitro, serta interaksi molekuler yang kuat melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik (Shafique et al., 2023).

5. Implikasi dan Prospek Pengembangan

Temuan ini menegaskan bahwa kombinasi pendekatan sintesis inovatif, evaluasi biologis multiparameter, dan prediksi farmakokinetik memberikan fondasi kuat dalam pengembangan agen antidiabetes generasi baru. Senyawa 11k dan K-1 menunjukkan potensi multitarget, efektivitas tinggi, serta keamanan penggunaan yang menjanjikan, menjadikannya prioritas utama dalam penelitian lanjutan menuju formulasi terapi klinis yang lebih aman dan efektif.

KESIMPULAN

Tinjauan ini menyoroti pendekatan sintesis dan karakterisasi berbagai senyawa turunan baru dengan aktivitas antidiabetes yang menjanjikan. Evaluasi menyeluruh melalui uji in vitro, in vivo, molecular docking, serta prediksi farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) menunjukkan bahwa strategi sintesis berbasis struktur-aktivitas mampu menghasilkan kandidat terapeutik yang potensial. Dua senyawa menonjol sebagai kandidat unggulan. Senyawa 11k (turunan thiazolidinedione–morfolin) menunjukkan efektivitas tinggi secara in vivo, ikatan kuat terhadap target enzim dalam simulasi molekuler, serta memenuhi seluruh parameter biofarmasetika. Sementara itu, senyawa K-1 (turunan triazol) menunjukkan potensi inhibitor α -glukosidase tertinggi dalam uji in vitro (inhibisi 99,17%).

Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan urgensi pendekatan multidisipliner dalam pengembangan agen antidiabetes generasi baru yang lebih selektif, efektif, dan layak secara farmakologis untuk pengembangan lanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah*, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 5(2), 138–150. <https://doi.org/10.24815/jipi.v5i2.20068>
- Roy Taylor W. Yancy, N. Forouhi, A. R. (2021). Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *The BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1752>
- Amin, S., & Harahap, F. S. (2025). ANTIDIABETIK DARI TANAMAN KUMIS KUCING (*ORTHOSIPHON STAMINEUS BENTH .*) MELALUI PENDEKATAN DOCKING MOLEKULER. 1(3), 1350–1355.

Nadera, F. D., Tutik, T., & Saputri, G. A. R. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 6(2), 181–191. <https://doi.org/10.33024/jfm.v6i2.8387>

Amin, S., Rusdaita, F. C., & Prasetiawati, R. (2024). *Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates*. 2(4), 331–341.

Prasetiyo, A., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., & Amin, S. (2024). *Studi In Silico Senyawa Bioaktif pada Dan Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2*. 6(2), 72–85. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v6i2.39508>

Dewi Meliati Agustini Anggi Suprabawati, Shindi Mulfani Defara, Y. F. Y. (2020). Senyawa Terpenoid Dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak n-Heksana Dan Metanol *Hydrangea macrophylla*. *Null*. <https://doi.org/null>

Garczorz, W., Kosowska, A., & Francuz, T. (2024). Antidiabetic Drugs in Breast Cancer Patients. *Cancers*, 16. <https://doi.org/10.3390/cancers16020299>

Wang, S.-Y., Wu, S., Chen, T.-C., & Chuang, C.-S. (2020). Antidiabetic Agents for Treatment of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134805>

Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (*Zingiber Officinale*) dan (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ . *Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79. <https://doi.org/10.52689/higea.v14i1.469>

Ng, C., Lin, S., Chin, Y., Lee, M., Syn, N., Goh, X. L., Koh, J., Quek, J., Tan, D., Mok, S., Tan, E., Dan, Y., Chew, N., Khoo, C., Siddiqui, M., & Muthiah, M. (2021). Anti-Diabetic Medications for Type 2 Diabetics with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Evidence from a Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.013>

Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., Liakos, A., Matthews, D., & Bekiari, E. (2020). Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 173, 278–286. <https://doi.org/10.7326/M20-0864>

Arjinal, A., Almurdani, M., Hendra, R., & Teruna, H. Y. (2020). ISOLASI DAN Uji Aktivitas Antidiabetes Kulit Batang Tumbuhan Jelutong (*Dyera costulata*). *Jurnal Kimia Riset*, 5(1), 9. <https://doi.org/10.20473/jkr.v5i1.16534>

Dahlén, A., Dashi, G., Maslov, I., Attwood, M., Jonsson, J., Trukhan, V., & Schiöth, H. (2022). Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807548>

Huneif, M. A., Mahnashi, M. H., Jan, M. S., Shah, M., Almedhesh, S. A., Alqahtani, S. M., Alzahrani, M. J., Ayaz, M., Ullah, F., Rashid, U., & Sadiq, A. (2023). New Succinimide–Thiazolidinedione Hybrids as Multitarget Antidiabetic Agents: Design, Synthesis, Bioevaluation, and Molecular Modelling Studies. *Molecules*, 28(3), 1207. <https://doi.org/10.3390/molecules28031207>

Pradhan, D., Sahu, P. K., Purohit, S., Ranajit, S., Acharya, B., Sangam, S., & Shrivastava, A. K. (2024). Therapeutic Interventions for Diabetes Mellitus-Associated Complications. *Current Diabetes Reviews*. <https://doi.org/10.2174/0115733998291870240408043837>

Abdelgani, S., Puckett, C., Adams, J., Triplitt, C., DeFronzo, R., & Abdul-Ghani, M. (2021). Insulin Secretion Predicts the Response to Antidiabetic Therapy in Patients With New Onset Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab403>

Ilmia, N. (2024). PENELUSURAN FRAKSI AKTIF BIJI BUAH KALANGKALA (*Litsea angulata*) SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIDIABETES. *E-Jurnal Medika Udayana*, 13(5), 105. <https://doi.org/10.24843/mu.2024.v13.i05.p17>

Piragine, E., Petri, D., Martelli, A., Calderone, V., & Lucenteforte, E. (2023). Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12051981>

Daios, S., Kaiafa, G., Pilalas, D., Nakou, I., Kanellos, I., Kirdas, K., Despoudi, K., Papanas, N., & Savopoulos, C. (2020). Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation in type 2 Diabetes Mellitus: The era of novel anti-diabetic agents. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867327666201009143816>

Michailidis, M., Tata, D., Moraitou, D., Kavvadas, D., Karachrysafi, S., Papamitsou, T., Vareltsis, P., & Papaliagkas, V. (2022). Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23094641>

Ellouz, M., Ihammi, A., Baraich, A., Farihi, A., Addichi, D., Loughmari, S., Sebbar, N. K., Bouhrim, M., A. Mothana, R., M. Noman, O., Eto, B., Chigr, F., & Chigr, M. (2024). Synthesis and In Silico Analysis of New Polyheterocyclic Molecules Derived from [1,4]-Benzoxazin-3-one and Their Inhibitory Effect against Pancreatic α -Amylase and Intestinal α -Glucosidase. *Molecules*, 29(13), 3086. <https://doi.org/10.3390/molecules29133086>

Shafique, K., Farrukh, A., Ali, T. M., Qasim, S., Jafri, L., Abd-Rabboh, H., Al-Anazy, M., & Kalsoom, S. (2023). Designing Click One-Pot Synthesis and Antidiabetic Studies of 1,2,3-Triazole Derivatives. *Molecules*, 28. <https://doi.org/10.3390/molecules28073104>

Sadiq, A., Mahnashi, M., Rashid, U., Jan, M., Alshahrani, M., & Huneif, M. (2022). 3-(((1S,3S)-3-((R)-Hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-oxocyclohexyl)methyl)pentane-2,4-dione: Design and Synthesis of New Stereopure Multi-Target Antidiabetic Agent. *Molecules*, 27. <https://doi.org/10.3390/molecules27103265>

Patil, S., Alegaon, S., Gharge, S., Ranade, S., & Khatib, N. A. (2024). Molecular hybridization, synthesis, in vitro α -glucosidase inhibition, in vivo antidiabetic activity and computational studies of isatin based compounds. *Bioorganic Chemistry*, 153, 107783. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107783>

Bansal, G., Singh, S., Monga, V., Thanikachalam, P., & Chawla, P. (2019). Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione-pyrazole conjugates as antidiabetic, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic Chemistry*, 92, 103271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103271>

Hawash, M., Al-Smadi, D., Kumar, A., Olech, B., Dominiak, P., Jaradat, N., Antari, S., Mohammed, S., Nasasrh, A., Abualhasan, M., Musa, A., Suboh, S., Capan, I., Qneibi, M., & Natsheh, H. (2023). Characterization and Investigation of Novel Benzodioxol Derivatives as Antidiabetic Agents: An In

Vitro and In Vivo Study in an Animal Model. *Biomolecules*, 13. <https://doi.org/10.3390/biom13101486>

Toumi, A., Boudriga, S., Hamden, K., Sobeh, M., Cheurfa, M., Askri, M., Knorr, M., Strohmann, C., & Brieger, L. (2020). Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substituted spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 104507. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104507>

Adaika, A., Bekkar, Y., Youmbai, S., Bourougaa, L., Lanez, E., Ben Amor, M. L., Nesba, K., Lanez, T., & Bechki, L. (2025). Synthesis, Antioxidant, and Antidiabetic Potential of Ferrocenylmethylnucleobase Compounds: In Vitro, In Silico Molecular Docking, DFT Calculation, and Molecular Dynamic Simulations. *Applied Organometallic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/aoc.7988>

Behrouz, S., Rad, M., Miralaei, Z., Habibi, H., Khoradmehr, A., & Behrouz, M. (2025). Design, synthesis, bioassay, and in silico studies of thiazolidinedione–morpholine hybrid ionic liquids as new antidiabetic agents. *Journal of Molecular Liquids*. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2025.127050>

Gummidi, L., Kerru, N., Ebenezer, O., Awolade, P., Sanni, O., Islam, M., & Singh, P. (2021). Multicomponent reaction for the synthesis of new 1,3,4-thiadiazole-thiazolidine-4-one molecular hybrids as promising antidiabetic agents through α -glucosidase and α -amylase inhibition. *Bioorganic Chemistry*, 115, 105210. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105210>

Naglah, A., Al-Omar, M., Almehizia, A., Obaidullah, A., Bhat, M., Kalmouch, A., Al-Wasidi, A., Al-Humaidi, J., & Refat, M. (2020). Synthesis, Characterization, and Anti-diabetic Activity of Some Novel Vanadium-Folate-Amino Acid Materials. *Biomolecules*, 10. <https://doi.org/10.3390/biom10050781>