

**SINTESIS DAN EVALUASI TURUNAN GENISTEIN SEBAGAI
INHIBITOR α -GLUKOSIDASE UNTUK TERAPI DIABETES TIPE 2**

TESIS

diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar magister sains
di bidang kimia



Oleh:
Lydzikri Astuti
2316585

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA**

2025

**SINTESIS DAN EVALUASI TURUNAN GENISTEIN SEBAGAI
INHIBITOR α -GLUKOSIDASE UNTUK TERAPI DIABETES TIPE 2**

OLEH:

LYDZIKRI ASTUTI

2316585

S.Si Universitas Pendidikan Indonesia, 2023

Tesis ini diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh gelar
Magister Sains pada Program Studi Kimia Fakultas Pendidikan Matematika dan
Ilmu Pengetahuan Alam

© Lydzikri Astuti

Universitas Pendidikan Indonesia

Agustus 2025

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Tesis ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang,
difotocopy, atau cara lainnya tanpa izin penulis

HALAMAN PENGESAHAN

SINTESIS DAN EVALUASI TURUNAN GENISTEIN SEBAGAI INHIBITOR α -GLUKOSIDASE UNTUK TERAPI DIABETES TIPE 2

Disusun oleh:

Lydzikri Astuti

2316585

Disetujui dan disahkan oleh:

Pembimbing I



Dr. Iqbal Musthapa, M.Si

NIP. 197512232001121001

Pembimbing II



Ade Danova, Ph.D

Nopeg. 122110016

Ketua Program Studi Kimia FPMIPA UPI



Prof. Fitri Khoerunnisa, Ph.D

NIP. 197806282001122001

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini, saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul “**Sintesis dan evaluasi turunan genistein sebagai inhibitor α -glukosidase untuk terapi diabetes tipe 2**” ini beserta seluruh isinya adalah murni karya saya sendiri. Saya tidak melakukan plagiasi maupun pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung segala risiko ataupun sanksi apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran etika keilmuan atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Bandung, Agustus 2025

Yang membuat pernyataan,

Lydzikri Astuti

*Karya dan gelar ini kupersembahkan untuk kedua orangtua
dan keluarga tercinta.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Illahirabbi berkat rahmat dan hidayah-Nya, Alhamdulillah rabbilalamin penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Sintesis dan evaluasi turunan genistein sebagai inhibitor α -glukosidase untuk terapi diabetes tipe 2”**. Adapun tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menempuh ujian sidang Magister Sains pada Program Studi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Penulis memperoleh banyak bantuan, petunjuk, bimbingan, serta dorongan dari berbagai pihak, baik yang bersifat moral maupun material. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orangtua tercinta, terima kasih atas segala kerja keras dan pengorbanan yang dilakukan. Terima kasih telah menjadi model orangtua yang senantiasa bertanggung jawab terhadap anak-anaknya. Terima kasih atas segala kesabaran, kasih sayang, do'a, dan dukungan yang tiada henti dalam setiap langkah dan keputusan yang penulis ambil dalam hidup.
2. Abang tercinta, terima kasih atas segala hal yang abang lakukan dan korbakan. Terima kasih karena tidak memilih sebagai kakak yang acuh. Terima kasih karena sudah menjadi inspirasi kakak yang sangat bertanggung jawab. Kakak iparku tercinta, terima kasih sudah menjadi sosok pendamping yang baik dan pengertian. Terima kasih atas segala dukungan, kesabaran dan pengertiannya.
3. Adik serta kedua keponakan tercinta, terima kasih atas kehadiran kalian yang sangat berarti. Terima kasih sudah menghibur dan menguatkan selama perjalanan ini.
4. Prof. Fitri Khoerunnisa, Ph.D selaku Ketua Program Studi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam atas segala perhatian dan arahnya.

5. Dr. Iqbal Musthapa, M.Si selaku pembimbing akademik sekaligus pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, saran, arahan, dan nasihat serta perhatian kepada penulis dalam proses perkuliahan hingga penelitian dan penyusunan tesis.
6. Ade Danova, Ph.D selaku pembimbing II dari Institut Teknologi Bandung yang telah memberikan pemikiran, bimbingan, arah, dan masukkan selama melakukan penelitian dan penyusunan tesis.
7. Dr. Elvira Hermawati, M.Si selaku Ketua Laboratorium Kimia Terpadu, BSCA, Institut Teknologi Bandung atas kesempatan belajar, arahan, dan masukkan selama proses penelitian.
8. Seluruh bapak/ibu dosen Program Studi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam atas segala ilmu, bimbingan dan pengajaran, serta bantuan yang diberikan selama studi.
9. Seluruh mahasiswa di Laboratorium BSCA, baik dari jenjang S1, S2, maupun S3, atas kebersamaan, semangat, canda tawa, serta diskusi yang sangat berharga. Khususnya penulis tujukan kepada Kang Yusuf Eka Maulana, M.Si dan Pipih Lutfi Sa'adah, S.Si atas bantuan dan dukungan dalam proses karakterisasi struktur, serta kepada Pak Robby Gus Mahardika, M.Si, dan kakak Dr. Dyah Ayu R, M.Si atas bantuan, ide, dan diskusinya.
10. Teman-teman seperjuangan untuk bergelar magister kimia, Alfiyah, Aliyya, Fitri, Augita, Thasia, dan Ibu Agnia atas kebersamaan, dukungan, diskusi, dan canda tawa selama studi pascasarjana.
11. Semoga seluruh amal baik yang telah diberikan mendapatkan balasan yang lebih baik dari Allah SWT.

Bandung, Agustus 2025

Penulis,

Lydzikri Astuti

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit degeneratif dengan prevalensi global yang terus meningkat, dimana Indonesia menempati peringkat kelima dunia dengan kasus diabetes tertinggi berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* pada tahun 2024. Salah satu pendekatan terapi diabetes tipe 2 adalah penghambatan aktivitas α -glukosidase, namun inhibitor yang tersedia saat ini memiliki efek samping ketergantungan terhadap dosis dan ketidaknyamanan pada saluran pencernaan. Genistein (**1**), isoflavon alami dari kedelai dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, salah satunya sebagai antidiabetes. Tetapi, genistein memiliki bioavailabilitas yang rendah. Berdasarkan hal tersebut, penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mensintesis dan mengevaluasi turunan genistein sebagai kandidat inhibitor α -glukosidase. Modifikasi struktur dilakukan melalui reaksi benzilasi, eterifikasi, nitrasi, dan halogenasi. Karakterisasi produk sintesis dilakukan dengan NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) dan MS (*Mass Spectrometry*), sedangkan evaluasi bioaktivitas dilakukan melalui pendekatan *in vitro* serta *in silico* (penambatan molekul dan dinamika molekular). Berdasarkan hasil sintesis yang telah dilakukan, berhasil didapatkan lima senyawa turunan genistein, yaitu 7-*O*-benzilgenistein (**3**), 7-*O*-(metil-2-asetoksi)genistein (**4**), 3'-nitrogenistein (**5**), 6,8-dibromogenistein (**6**) dan 6,8-diklorogenistein (**7**). Rendemen masing-masing senyawa secara berurutan sebesar 8,6% (**3**), 15,7% (**4**), dan 0,7% (**5**). Senyawa **6** dan **7** memiliki rendemen sebesar 32,7% dan 5,5% untuk sintesis menggunakan Oxone[®], sedangkan sintesis menggunakan H₂O₂ masing-masing rendemen sebesar 84,3% dan 43,3%. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa 7-*O*-benzilgenistein (**3**) memiliki nilai IC₅₀ sebesar 6,4 μ M, mendekati nilai penghambatan oleh genistein (**1**). Selain itu, hasil uji *in silico* juga menunjukkan bahwa 7-*O*-benzilgenistein (**3**) memiliki afinitas ikatan terbaik, yaitu sebesar -7,8 kkal/mol terhadap akarbosa (**2**). Simulasi dinamika molekular menunjukkan seluruh senyawa hasil sintesis memiliki kestabilan yang lebih baik dari akarbosa (**2**). Hasil ini menunjukkan bahwa modifikasi struktur genistein (**1**) dapat meningkatkan potensi bioaktivitasnya sebagai kandidat inhibitor α -glukosidase.

Kata kunci: antidiabetes, dinamika molekul, genistein, inhibitor α -glukosidase, penambatan molekul.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a degenerative disease with an increasing global prevalence. According to the International Diabetes Federation's 2024 report, Indonesia ranks fifth worldwide in terms of diabetes cases. One therapeutic approach for type 2 diabetes involves inhibiting α -glucosidase activity; however, current inhibitors often cause dose-dependent side effects and gastrointestinal discomfort. Genistein (1), a natural isoflavone derived from soybeans, has been reported to exhibit various biological activities, including antidiabetic properties. Nevertheless, its bioavailability remains low. Based on this, the present study aims to synthesize and evaluate genistein derivatives as potential α -glucosidase inhibitors. Structural modifications were carried out via benzylation, etherification, nitration, and halogenation reactions. The synthesized products were characterized using Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Mass Spectrometry (MS), while bioactivity was assessed through both in vitro and in silico approaches, including molecular docking and molecular dynamics simulations. Five genistein derivatives were successfully synthesized: 7-O-benzylgenistein (3), 7-O-(2-acetoxymethyl)genistein (4), 3'-nitrogenistein (5), 6,8-dibromogenistein (6), and 6,8-dichlorogenistein (7). The yields of compounds 3, 4, and 5 were 8.6%, 15.7%, and 0.7%, respectively. Compound 6 and 7 were synthesized using two oxidation methods, Oxone[®] and H₂O₂, yielding 32.7% and 5.5% for Oxone[®] and 84.3% and 43.4% for H₂O₂. In vitro assays revealed that 7-O-benzylgenistein (3) exhibited an IC₅₀ value of 6.4 μ M, comparable to that of genistein (1). Furthermore, in silico studies showed that 7-O-benzylgenistein (3) had the strongest binding affinity (-7.8 kcal/mol) to acarbose (2). Molecular dynamics simulations indicated that all synthesized compounds demonstrated better stability than acarbose (2). These findings suggest that structural modification of genistein (1) can enhance its bioactive potential as a candidate α -glucosidase inhibitor.

Keywords: antidiabetic, genistein, molecular docking, molecular dynamics, genistein, α -glucosidase inhibitor.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Diabetes Melitus (DM)	4
2.2 α -Glukosidase (AG).....	6
2.3 Genistein	7
2.4 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>)	14
2.5 Dinamika Molekular (<i>Molecular Dynamics</i>).....	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	17
3.2 Alat dan Bahan.....	17
3.3 Bagan Alir Penelitian	18
3.4 Tahapan Penelitian	20
3.4.1 Sintesis Turunan Genistein.....	20
3.4.2 Analisis <i>In Vitro</i>	22
3.4.3 Analisis <i>In Silico</i>	22
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	26
4.1 Sintesis Turunan Genistein	26
4.1.1 Benzilasi.....	26
4.1.2 Eterifikasi	27

4.1.3 Nitration.....	29
4.1.4 Halogenation.....	30
4.2 Analysis <i>In Vitro</i>	33
4.3 Analysis <i>In Silico</i>	34
4.3.1 Analysis Prediction ADME	34
4.3.2 Molecular Docking	37
4.3.3 Molecular Dynamics	51
BAB V PEMBAHASAN.....	59
5.1 Synthesis of Genistein	59
5.1.1 Benzoylation.....	59
5.1.2 Esterification	62
5.1.3 Nitration.....	65
5.1.4 Halogenation.....	68
5.2 Analysis <i>In Vitro</i>	76
5.3 Analysis <i>In Silico</i>	78
5.3.1 Analysis Prediction ADME	78
5.3.2 Molecular Docking	80
5.3.3 Molecular Dynamics	81
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	87
6.1 Conclusion	87
6.2 Recommendation	88
DAFTAR PUSTAKA	89
LAMPIRAN.....	96
Lampiran 1. Data Characterization of Compounds.....	96
Lampiran 2. Instrument Documentation	109
Lampiran 3. Documentation Analysis <i>In Vitro</i>	111
Lampiran 3. Results Analysis <i>In Silico</i>	112

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme resisten insulin.....	5
Gambar 2.2 Inhibitor α -glukosidase yang telah digunakan secara klinis.	6
Gambar 2.3 Struktur genistein serta sifat kimia dan fisiknya	7
Gambar 2.4 Sintesis genistein.....	8
Gambar 2.5 Turunan nitration genistein.....	9
Gambar 2.6 Turunan klorinasi genistein.....	9
Gambar 2.7 Turunan prenilasi genistein	10
Gambar 2.8 Turunan dietilaminobutoksi.....	10
Gambar 2.9 Turunan esterifikasi genistein.....	11
Gambar 2.10 Turunan karboksilat genistein	11
Gambar 2.11 Turunan asam amino genistein.....	12
Gambar 2.12 Turunan alkilasi genistein	13
 Gambar 3.1 Diagram alir modifikasi struktur genistein.	 19
 Gambar 4.1 Profil KLT reaksi benzilasi genistein	 26
Gambar 4.2 Produk reaksi benzilasi genistein.	27
Gambar 4.3 Profil KLT reaksi eterifikasi genistein	28
Gambar 4.4 Produk reaksi eterifikasi genistein.	28
Gambar 4.5 Profil KLT reaksi nitration genistein	29
Gambar 4.6 Produk reaksi nitration genistein.	30
Gambar 4.7 Profil KLT halogenasi genistein dengan NaBr	30
Gambar 4.8 Produk reaksi halogenasi genistein dengan NaBr.....	31
Gambar 4.9 Profil KLT halogenasi genistein dengan NaCl.....	32
Gambar 4.10 Produk reaksi halogenasi genistein dengan NaCl.	32
Gambar 4.11 Struktur akarbosa.....	38
Gambar 4.12 Visualisasi penambatan ulang ligan akarbosa (2)	39
Gambar 4.13 Visualisasi interaksi akarbosa (2) terhadap α -glukosidase	40
Gambar 4.14 Struktur turunan genistein yang disiapkan sebagai ligan uji.....	41
Gambar 4.15 Visualisasi interaksi genistein (1).....	45
Gambar 4.16 Visualisasi interaksi 7-O-benzilgenistein (3).	46
Gambar 4.17 Visualisasi interaksi 7-O-(metil-2-asetoksi)genistein (4).....	47
Gambar 4.18 Visualisasi interaksi antara 3'-nitrogenistein (5)	48
Gambar 4.19 Visualisasi interaksi antara 6,8-dibromogenistein (6).....	49
Gambar 4.20 Visualisasi interaksi antara 6,8-diklorogenistein (7)	50
Gambar 4.21 Visualisasi RMSD akarbosa (2).	51
Gambar 4.22 Profil perbandingan nilai RMSD.	52

Gambar 4.23 Profil perbandingan nilai RMSF	54
Gambar 4.24 Profil perbandingan kepadatan struktur kompleks protein.....	55
Gambar 4.25 Profil SASA kompleks protein-ligan	56
Gambar 4.26 Profil ikatan hidrogen kompleks protein-ligan	57
Gambar 5.1 Persamaan reaksi sintesis 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3).....	59
Gambar 5.2 Persamaan reaksi sintesis 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).	62
Gambar 5.3 Persamaan reaksi sintesis 3'-nitrogenistein (5).	66
Gambar 5.4 Persamaan reaksi sintesis 6,8-dibromogenistein (6).	68
Gambar 5.7 Profil RMSD hasil simulasi produk sintesis	82

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Optimasi halogenasi dengan NaBr dan H ₂ O ₂	33
Tabel 4.2 Aktivitas penghambatan α -glukosidase.....	34
Tabel 4.3. Analisis prediksi ADME berdasarkan parameter fisikokimia.	36
Tabel 4.4 Spesifikasi protein yang digunakan.	38
Tabel 4.5 Data afinitas ikatan ligan uji	42
Tabel 4.6 Interaksi ligan uji dengan α -glukosidase	44
Tabel 4.7 Profil perbandingan pengikatan kompleks protein-ligan	58
Tabel 5.1 Data spektrum ¹ H dan ¹³ C-NMR 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3).	60
Tabel 5.2 Data spektrum ¹ H dan ¹³ C-NMR 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).	64
Tabel 5.3 Data spektrum ¹ H dan ¹³ C-NMR 3'-nitrogenistein (5).	67
Tabel 5.4 Data spektrum ¹ H dan ¹³ C-NMR 6,8-dibromogenistein (6).	70
Tabel 5.5 Data spektrum ¹ H dan ¹³ C-NMR 6,8-diklorogenistein (7).	72
Tabel 5.6 Optimasi halogenasi pada genistein.	75
Tabel 5.7 Hasil uji aktivitas penghambatan α -glukosidase	76
Tabel 5.8 Perbandingan jumlah ikatan hidrogen kompleks protein-ligan.	85

DAFTAR LAMPIRAN

Gambar 1. Spektrum ^1H -NMR senyawa genistein (1).....	96
Gambar 2. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa genistein (1)	96
Gambar 3. Spektrum ^1H -NMR senyawa 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3)	97
Gambar 4. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3)	97
Gambar 5. Spektrum HRMS senyawa 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3).....	98
Gambar 6. Spektrum ^1H -NMR senyawa 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).....	99
Gambar 7. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4)....	99
Gambar 8. Spektrum HSQC senyawa 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).....	100
Gambar 9. Spektrum HMBC senyawa 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).....	100
Gambar 10. Spektrum HRMS senyawa 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).	101
Gambar 11. Spektrum ^1H -NMR senyawa 3'-nitrogenistein (5)	102
Gambar 12. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 3'-nitrogenistein (5).....	102
Gambar 13. Spektrum HSQC senyawa 3'-nitrogenistein (5).	103
Gambar 14. Spektrum HMBC senyawa 3'-nitrogenistein (5).	103
Gambar 15. Spektrum HRMS senyawa 3'-nitrogenistein (5).	104
Gambar 16. Spektrum ^1H -NMR senyawa 6,8-dibromogenistein (6).....	105
Gambar 17. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 6,8-dibromogenistein (6).....	105
Gambar 18. Spektrum HRMS senyawa 6,8-dibromogenistein (6).	106
Gambar 19. Spektrum ^1H -NMR senyawa 6,8-diklorogenistein (7).....	107
Gambar 20. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 6,8-diklorogenistein (7).....	107
Gambar 21. Spektrum HRMS senyawa 6,8-diklorogenistein (7).	108
Gambar 22. Rangkaian <i>mini reactor Carousel</i>	109
Gambar 23. Instrumen HRMS	109
Gambar 24. Instrumen kromatografi radial (KR).	109
Gambar 25. Lampu UV	109
Gambar 26. Instrumen NMR	109
Gambar 27. Rangkaian kromatografi kolom gravitasi.....	109
Gambar 28. Chamber KLT preparatif.	110
Gambar 29. Chamber KLT	110
Gambar 30. Dokumentasi uji penghambatan aktivitas α -glukosidase	111
Gambar 31. Instrumen <i>microplate reader</i> BIOBASE.....	111
Gambar 32. Profil SASA genistein (1)	112
Gambar 33. Profil SASA 3'-nitrogenistein (5).....	112
Gambar 34. Profil SASA 6,8-dibromogenistein (6).....	113
Gambar 35. Profil SASA 6,8-diklorogenistein (7).....	113
Gambar 36. Profil jumlah ikatan hidrogen genistein (1)	114
Gambar 37. Profil jumlah ikatan hidrogen 3'-nitrogenistein (5).....	114
Gambar 38. Profil jumlah ikatan hidrogen 6,8-dibromogenistein (6).....	115
Gambar 39. Profil jumlah ikatan hidrogen 6,8-diklorogenistein (7).....	115
Gambar 40. Profil energi pengikatan genistein (1)	116

Gambar 41. Profil energi pengikatan 3'-nitrogenistein (5)	116
Gambar 42. Profil energi pengikatan 6,8-dibromogenistein (6)	117
Gambar 43. Profil energi pengikatan 6,8-diklorogenistein (7)	117
Gambar 44. Tampilan laman SwissADME.....	118
Gambar 45. Hasil analisis ADME akarbosa (2).....	118
Gambar 46. Hasil analisis ADME genistein (1).....	119
Gambar 47. Hasil analisis ADME 7- <i>O</i> -benzilgenistein (3).	119
Gambar 48. Hasil analisis ADME 7- <i>O</i> -(metil-2-asetoksi)genistein (4).....	120
Gambar 49. Hasil analisis ADME 3'-nitrogenistein (5).	120
Gambar 50. Hasil analisis ADME 6,8-dibromogenistein (6).....	121
Gambar 51. Hasil analisis ADME 6,8-diklorogenistein (7).....	121

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkareem, M. A., Owolabi, B. A., Saheed, E. S., Aromolaran, R. F., Bashiru, R. M., Jumah, T. A., Chijioke, D. U., Amaechi, O. J., Adeleke, F. C., Charles, O. O., & Oluokun, T. S. (2024). Genetic factors and the role of pancreatic amylase in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 25(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00505-6>
- Abuelizz, H. A., Anouar, E. H., Ahmad, R., Azman, N. I. I. N., Marzouk, M., & Al-Salahi, R. (2019). Triazoloquinazolines as a new class of potent α -glucosidase inhibitors: in vitro evaluation and docking study. *PLOS ONE*, 14(8), e0220379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220379>
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Al-Shehri, O., Abubshait, S., Nawaz, M., Gomaa, M. S., & Abubshait, H. A. (2025). One-Pot Synthesis of Novel Pyrimidine Derivatives with Potential Antidiabetic Activity Through Dual α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitors. *Molecules*, 30(13), 2857. <https://doi.org/10.3390/molecules30132857>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Bell, E. W., & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>
- Berndt, S., Issa, M., Carpentier, G., & Cuendet, M. (2018). A Bivalent Role of Genistein in Sprouting Angiogenesis. *Planta Medica*, 84(09/10), 653–661. <https://doi.org/10.1055/a-0587-5991>
- Bernini, R., Pasqualetti, M., Provenzano, G., & Tempesta, S. (2015). Ecofriendly synthesis of halogenated flavonoids and evaluation of their antifungal activity. *New Journal of Chemistry*, 39(4), 2980–2987. <https://doi.org/10.1039/C5NJ00258C>
- Bitew, M., Desalegn, T., Demissie, T. B., Belayneh, A., Endale, M., & Eswaramoorthy, R. (2021). Pharmacokinetics and drug-likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. *PLOS ONE*, 16(12), e0260853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260853>

- Cao, Z., Wu, Q., Cheng, J., Zhu, D., Teng, W., Liu, W., Sun, X., & Yao, G. (2017). Synthesis of water-soluble 7-O-carboxymethyl-genistein. *Journal of Chemical Research*, 41(3), 183–185. <https://doi.org/10.3184/174751917X14878812592814>
- Chang, T., DeFine, L., Alexander, T., & Kyu, T. (2015). In vitro investigation of antioxidant, anti-inflammatory, and antiplatelet adhesion properties of genistein-modified poly(ethersulfone)/poly(vinylpyrrolidone) hemodialysis membranes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103(3), 539–547. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33215>
- Chang, T., Neelakandan, C., DeFine, L., Alexander, T., & Kyu, T. (2014). Effects of Glucose on Cell Viability and Antioxidant and Anti-inflammatory Properties of Phytochemicals and Phytochemically Modified Membranes. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(41), 11993–12001. <https://doi.org/10.1021/jp5080187>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Das, R., & Woo, J. (2024). Identifying the Multitarget Pharmacological Mechanism of Action of Genistein on Lung Cancer by Integrating Network Pharmacology and Molecular Dynamic Simulation. *Molecules*, 29(9), 1913. <https://doi.org/10.3390/molecules29091913>
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2012). α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Archives of medical science: AMS*, 8(5), 899–906. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31621>
- Dias, T. A., Duarte, C. L., Lima, C. F., Proença, M. F., & Pereira-Wilson, C. (2013). Superior anticancer activity of halogenated chalcones and flavonols over the natural flavonol quercetin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65, 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.064>
- Dudek, A., Szulc, N., Pawlak, A., Strugała-Danak, P., Krawczyk-Lebek, A., Perz, M., Kostrzewa-Susłow, E., & Pruchnik, H. (2024). Structural investigation of interactions between halogenated flavonoids and the lipid membrane along with their role as cytotoxic agents. *Scientific Reports*, 14(1), 10561. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61037-y>
- Fu, G., Li, Y., Fan, F., Zhang, Z., Wang, M., & Zhao, Y. (2024). Genistein-7-O-octanoate, a lipophilized genistein, exhibits antioxidant activity through activating the Nrf2 signaling pathway in Caco-2 cells. *Journal of Functional Foods*, 119, 106338. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106338>

- Fukunishi, Y., Yamashita, Y., Mashimo, T., & Nakamura, H. (2018). Prediction of Protein–compound Binding Energies from Known Activity Data: Docking-score-based Method and its Applications. *Molecular Informatics*, 37(6–7). <https://doi.org/10.1002/minf.201700120>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gilbert, Elizabeth. R., & Liu, D. (2013). Anti-diabetic functions of soy isoflavone genistein: mechanisms underlying its effects on pancreatic β -cell function. *Food Funct.*, 4(2), 200–212. <https://doi.org/10.1039/C2FO30199G>
- Hairani, R., & Chavasiri, W. (2025). Synthesis of promising brominated flavonoids as antidiabetic and anti-glycation agents. *Scientific Reports*, 15(1), 25517. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-09040-9>
- He, C., Liu, X., Jiang, Z., Geng, S., Ma, H., & Liu, B. (2019). Interaction Mechanism of Flavonoids and α -Glucosidase: Experimental and Molecular Modelling Studies. *Foods*, 8(9), 355. <https://doi.org/10.3390/foods8090355>
- Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Huang, H., Liao, D., Liang, L., Song, L., & Zhao, W. (2015). Genistein inhibits rotavirus replication and upregulates AQP4 expression in rotavirus-infected Caco-2 cells. *Archives of Virology*, 160(6), 1421–1433. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2404-4>
- Ichikawa, M., Hibino, S., Onishi, M., Hatcher, J. F., Pamukcu, A. M., & Bryan, G. T. (1985). Selective Halogenation of Flavonols By Hydrohalogenic Acids in Oxidation System. *Organic Preparations and Procedures International*, 17(1), 56–60. <https://doi.org/10.1080/00304948509355470>
- Jiang, D., Kwon, H.-K., Kwon, O. W., & Choi, Y. (2025). A Comparative Molecular Dynamics Study of Food-Derived Compounds as PD-L1 Inhibitors: Insights Across Six Flavonoid Subgroups. *Molecules*, 30(4), 907. <https://doi.org/10.3390/molecules30040907>
- Jiang, M., Yan, H., He, R., & Ma, Y. (2018). Purification and a molecular docking study of α -glucosidase-inhibitory peptides from a soybean protein hydrolysate with ultrasonic pretreatment. *European Food Research and Technology*, 244(11), 1995–2005. <https://doi.org/10.1007/s00217-018-3111-7>
- Jianhui, J., Boxin, D., Man, G., Chujia, Z., Ying, L., & Na, Z. (2024). Inhibitory Effect of Genistein on α -Glucosidase and Its Molecular Mechanism. *Science*

& *Technology of Food Industry*, 46(5), 63–71.
<https://doi.org/https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024030182>

- Kaya, B., Acar Çevik, U., Çiftçi, B., Duran, H. E., Türkeş, C., Işık, M., Bostancı, H. E., Kaplancıklı, Z. A., & Beydemir, Ş. (2024). Synthesis, α -Glucosidase, α -Amylase, and Aldol Reductase Inhibitory Activity with Molecular Docking Study of Novel Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. *ACS Omega*, 9(42), 42905–42914. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c05619>
- Khater, M., Watson, K. A., Boateng, S. Y., Greco, F., & Osborn, H. M. I. (2022). Halogenated Flavonoid Derivatives Display Antiangiogenic Activity. *Molecules*, 27(15), 4757. <https://doi.org/10.3390/molecules27154757>
- Landeros-Martínez, L.-L., Gutiérrez-Méndez, N., Palomares-Báez, J. P., Sánchez-Bojorge, N.-A., Flores-De los Ríos, J. P., Piñón-Castillo, H. A., Chávez-Rojó, M. A., & Rodríguez-Valdez, L.-M. (2021). The Oxidative Process of Acarbose, Maysin, and Luteolin with Maltase-Glucoamylase: Molecular Docking and Molecular Dynamics Study. *Applied Sciences*, 11(9), 4067. <https://doi.org/10.3390/app11094067>
- LI, H., XU, W., HUANG, Y., HUANG, X., XU, L., & LV, Z. (2012). Genistein demethylates the promoter of CHD5 and inhibits neuroblastoma growth in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(5), 1081–1086. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1118>
- Lopes de Azambuja, C. R., dos Santos, L. G., Rodrigues, M. R., Rodrigues, R. F. M., da Silveira, E. F., Azambuja, J. H., Flores, A. F. C., Horn, A. P., Dora, C. L., Muccillo-Baisch, A. L., Braganhol, E., da Silva Pinto, L., Parize, A. L., & de Lima, V. R. (2015). Physico-chemical characterization of asolectin–genistein liposomal system: An approach to analyze its in vitro antioxidant potential and effect in glioma cells viability. *Chemistry and Physics of Lipids*, 193, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.10.001>
- Magliano, J. D., Boyko, J. E., Abdelhafiz, H. A., Ali, K. M., Genitsaridi, I., Piemonte, L., Riley, P., & Salpea, P. (2025). *Diabetes Atlas*. <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
- Magwaza, N. M., More, G. K., Gildenhuys, S., & Mphahlele, M. J. (2023). In Vitro α -Glucosidase and α -Amylase Inhibition, Cytotoxicity and Free Radical Scavenging Profiling of the 6-Halogeno and Mixed 6,8-Dihalogenated 2-Aryl-4-methyl-1,2-dihydroquinazoline 3-Oxides. *Antioxidants*, 12(11), 1971. <https://doi.org/10.3390/antiox12111971>
- Man, Z., Feng, Y., Xiao, J., Yang, H., & Wu, X. (2022). Structural changes and molecular mechanism study on the inhibitory activity of epigallocatechin

- against α -glucosidase and α -amylase. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.948027>
- Mansour, H. S., Abd El-wahab, H. A. A., Ali, A. M., & Aboul-Fadl, T. (2021). Inversion kinetics of some E/Z 3-(benzylidene)-2-oxo-indoline derivatives and their in silico CDK2 docking studies. *RSC Advances*, 11(14), 7839–7850. <https://doi.org/10.1039/D0RA10672K>
- Marik, R., Allu, M., Anchoori, R., Stearns, V., Umbricht, C. B., & Khan, S. (2011). Potent genistein derivatives as inhibitors of estrogen receptor alpha-positive breast cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 11(10), 883–892. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.10.15184>
- Marzec, E., Świtalska, M., Winiewska-Szajewska, M., Wójcik, J., Wietrzyk, J., Maciejewska, A. M., Poznański, J., & Mieczkowski, A. (2020). The halogenation of natural flavonoids, baicalein and chrysin, enhances their affinity to human protein kinase CK2 . *IUBMB Life*, 72(6), 1250–1261. <https://doi.org/10.1002/iub.2298>
- Masuda, S., Shimamura, Y., Kato, T., Yu-Feng, T., Iwamoto, K., & Kinae, N. (2012). Change in Mutagenic Activity of Genistein after a Nitrite Treatment. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 76(5), 938–941. <https://doi.org/10.1271/bbb.110957>
- Mateev, E., Valkova, I., Angelov, B., Georgieva, M., & Zlatkov, A. (2022). Validation Through Re-docking, Cross-docking, and Ligand Enrichment in Various Well-resolved MAO-B Receptors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(3).
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Nga, V. T., & Hao, H. M. (2024). Inhibition kinetics and mechanism of genistein against α -glucosidase. *Vietnam Journal of Chemistry*, 62(4), 493–499. <https://doi.org/10.1002/vjch.202200173>
- Phunyal, A., Adhikari, A., & Adhikari Subin, J. (2024). In silico exploration of potent flavonoids for dengue therapeutics. *PLOS ONE*, 19(12), e0301747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301747>

- Qiang, X., Sang, Z., Yuan, W., Li, Y., Liu, Q., Bai, P., Shi, Y., Ang, W., Tan, Z., & Deng, Y. (2014). Design, synthesis and evaluation of genistein-O-alkylbenzylamines as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 314–331. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.045>
- Qiu, C., Zhang, Y., Fan, Y., Li, S., Gao, J., He, X., & Zhao, X. (2024). Solid Dispersions of Genistein via Solvent Rotary Evaporation for Improving Solubility, Bioavailability, and Amelioration Effect in HFD-Induced Obesity Mice. *Pharmaceutics*, 16(3), 306. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030306>
- Qiu, T., Wu, D., Yang, L., Ye, H., Wang, Q., Cao, Z., & Tang, K. (2018). Exploring the Mechanism of Flavonoids Through Systematic Bioinformatics Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00918>
- Qiu, Z.-C., Zhang, F.-X., Hu, X.-L., Zhang, Y.-Y., Tang, Z.-L., Zhang, J., Yang, L., Wong, M.-S., Chen, J.-X., & Xiao, H.-H. (2022). Genistein Modified with 8-Prenyl Group Suppresses Osteoclast Activity Directly via Its Prototype but Not Metabolite by Gut Microbiota. *Molecules*, 27(22), 7811. <https://doi.org/10.3390/molecules27227811>
- Reed, J., Bain, S., & Kanamarlapudi, V. (2021). A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 14*, 3567–3602. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S319895>
- Rognan, D. (2011). Docking Methods for Virtual Screening: Principles and Recent Advances. Dalam C. Sotriffer (Ed.), *Virtual Screening: Principles, Challenges, and Practical Guidelines* (hlm. 153–176). <https://doi.org/10.1002/9783527633326.ch6>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2016). Prevention of type 2 Diabetes Mellitus: Potential of pharmacological agents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 357–371. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.005>
- Senn, H. M., & Thiel, W. (2009). QM/MM Methods for Biomolecular Systems. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(7), 1198–1229. <https://doi.org/10.1002/anie.200802019>
- Shi, D.-H., Yan, Z.-Q., Zhang, L.-N., Wang, Y.-R., Jiang, C.-P., & Wu, J.-H. (2012). A novel 7-O-modified genistein derivative with acetylcholinesterase inhibitory effect, estrogenic activity and neuroprotective effect. *Archives of Pharmacal Research*, 35(9), 1645–1654. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0916-y>

- Şöhretoğlu, D., & Sari, S. (2020). Flavonoids as alpha-glucosidase inhibitors: mechanistic approaches merged with enzyme kinetics and molecular modelling. *Phytochemistry Reviews*, 19(5), 1081–1092. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09610-6>
- T Nareza, M. (2023, Juni 12). *Acarbose*. Alodokter. <https://www.alodokter.com/acarbose>
- WHO. (2024, November). *Diabetes*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Xiang, W.-S., Zhang, J., Wang, J.-D., Jiang, L., Jiang, B., Xiang, Z.-D., & Wang, X.-J. (2010). Isolation and Identification of Chlorinated Genistein from *Actinoplanes* sp. HBDN08 with Antioxidant and Antitumor Activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(3), 1933–1938. <https://doi.org/10.1021/jf9035194>
- Zeng, Y.-F., Duan, Y.-Q., Liao, L., Long, X., Gao, C., & Wen, X. (2019). Synthesis and cytotoxic activity of 7,4'-modified genistein amino acid derivatives. *Journal of Chemical Research*, 43(11–12), 451–456. <https://doi.org/10.1177/1747519819871032>
- Zhang, X., Wang, J., Hong, C., Luo, W., & Wang, C. (2015). Design, synthesis and evaluation of genistein-polyamine conjugates as multi-functional anti-Alzheimer agents. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.12.008>
- Zhu, H., & Zhong, X. (2022). Synthesis of activity evaluation of flavonoid derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Frontiers in Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1041328>