

SINTESIS DERIVAT EMODIN SERTA UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIDIABETES INHIBITOR DPP-4 SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO*

DINA AZKIYAH



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Sintesis Derivat Emodin serta Uji Aktivitasnya sebagai Antidiabetes Inhibitor DPP-4 secara *In Silico* dan *In Vitro*” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2025

Dina Azkiyah
G4501211006



RINGKASAN

DINA AZKIYAH. Sintesis Derivat Emodin serta Uji Aktivitasnya sebagai Antidiabetes Inhibitor DPP-4 secara *In Silico* dan *In Vitro*. Dibimbing oleh GUSTINI SYAHBIRIN, FIRDAYANI, dan PURWANTININGSIH.

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT 2) adalah gangguan metabolisme karbohidrat kronis yang ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Pengobatan DMT 2 saat ini memiliki keterbatasan efikasi dan efek samping yang serius. Inhibitor DPP-4, yang menghambat enzim DPP-4 dan meningkatkan sekresi insulin, menjadi pilihan pengobatan yang efektif untuk DMT 2 dengan menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian ini menggunakan pendekatan kombinasi *in silico* dan *in vitro* untuk mengevaluasi potensi senyawa emodin dan derivatnya sebagai inhibitor DPP-4. Tahapan penelitian meliputi penambatan molekuler dengan Molegro Virtual Docker 6.0 untuk menganalisis interaksi 10 senyawa emodin dan derivatnya dengan enzim DPP-4, sintesis tiga derivat terpilih, dan uji aktivitas penghambatan DPP-4 secara *in vitro* dengan hasil dinyatakan sebagai nilai IC_{50} .

Penelitian ini menemukan bahwa tiga derivat emodin, yaitu 3-benzoil emodin, 3-*p*-toluoil emodin, dan 3-*m*-toluoil emodin, menunjukkan nilai *rerank score* yang lebih rendah dibandingkan dengan emodin yang dapat mendukung stabilitas dan afinitas ikatan yang kuat terhadap enzim DPP-4. Ketiga derivat emodin tersebut juga memiliki aktivitas penghambatan selektif terhadap DPP-4 dengan nilai IC_{50} sebesar $1,37 \pm 2,89 \mu M$. Di antara derivat emodin tersebut, 3-*p*-toluoil emodin menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai inhibitor DPP-4, menjadikan emodin dan derivatnya sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT 2).

Kata kunci: Antidiabetes, Diabetes melitus, DPP-4 inhibitor, Emodin, Penambatan Molekuler.

SUMMARY

DINA AZKIYAH. Synthesis of Emodin Derivatives and Their Activity Test as Antidiabetic DPP-4 Inhibitors *In Silico* and *In Vitro* Assessment. Supervised by GUSTINI SYAHBIRIN, FIRDAYANI, and PURWANTININGSIH.

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic carbohydrate metabolism disorder characterized by insulin resistance and impaired insulin secretion. Current treatments for T2DM have limitations in efficacy and are often associated with serious side effects. DPP-4 inhibitors, which block the DPP-4 enzyme and enhance insulin secretion, have emerged as effective therapeutic options for lowering blood glucose levels in T2DM.

This study employed a combination of *in silico* and *in vitro* approaches to evaluate the potential of emodin and its derivatives as DPP-4 inhibitors. The research stages included molecular docking using Molegro Virtual Docker to analyze the interactions between 10 emodin compounds and the DPP-4 enzyme, the synthesis of three selected derivatives, and *in vitro* assays to determine DPP-4 inhibitory activity, expressed as IC₅₀ values.

The study found that three emodin derivatives 3-benzoyl emodin, 3-*p*-toluoyl emodin, and 3-*m*-toluoyl emodin exhibited lower rerank scores compared to emodin, indicating stronger binding affinity and interaction stability with the DPP-4 enzyme. These derivatives also demonstrated selective DPP-4 inhibitory activity, with IC₅₀ values of $1.37 \pm 2.89 \mu\text{M}$. Among them, 3-*p*-toluoyl emodin showed particularly promising potential as a DPP-4 inhibitor, positioning emodin and its derivatives as potential candidates for the development of new treatments for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).

Keywords: Antidiabetic, Diabetes melitus, DPP-4 inhibitor, Emodin, Molecular docking



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2025
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

**SINTESIS DERIVAT EMODIN SERTA UJI AKTIVITASNYA
SEBAGAI ANTIDIABETES INHIBITOR DPP-4 SECARA
IN SILICO DAN *IN VITRO***

DINA AZKIYAH

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Kimia

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Tesis:

1. Dr. Budi Arifin, S.Si, M.Si
2. Dr. Dra. Charlena, M.Si

Judul Tesis

: Sintesis Derivat Emodin serta Uji Aktivitasnya sebagai
Antidiabetes Inhibitor DPP-4 secara *In Silico* dan *In Vitro*.

Nama

: Dina Azkiyah

NIM

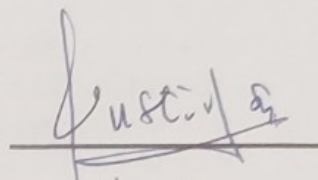
: G4501211006

@Hak cipta milik IPB University

Disetujui oleh

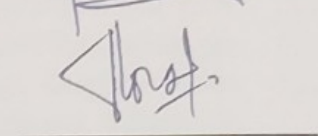
Pembimbing 1:

Dr. Dra. Gustini Syahbirin, M.S.



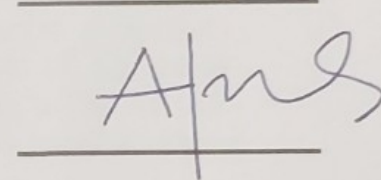
Pembimbing 2:

Dr. Firdayani, M.Farm.



Pembimbing 3:

Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih Sugita, M.S.

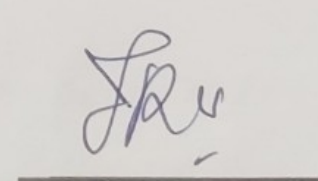


Diketahui oleh

Ketua Program Studi Kimia:

Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.

NIP 197508072005012001



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam:

Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.

NIP 197807232007011001



Tanggal Ujian: 02 Juli 2025

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Juli 2022 sampai bulan Desember 2022 ini ialah derivat emodin sebagai antidiabetes, dengan judul "Sintesis Derivat Emodin serta Uji Aktivitasnya sebagai Antidiabetes Inhibitor DPP-4 secara *In Silico* dan *In Vitro*".

Penelitian dan penulisan karya ilmiah ini tidak terlepas dari bantuan yang Allah berikan melalui berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penulisan karya ilmiah ini. Bimbingan dan dukungan dari Dr. Dra. Gustini Syahbirin, M.S., Dr. Firdayani, M.Farm., dan Prof. Dr. Dra. Purwatiningsih Sugita, M.S., sangat berarti bagi penulis. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Ir. Irwan Mulyadi, S.T., M.Si., IPM., atas segala dukungan materil yang telah diberikan sehingga penulis dapat melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi. Dukungan dan doa dari keluarga, terutama orang tua dan adik-adik, juga sangat berarti. Selain itu, penulis juga berterima kasih kepada saudara dan teman-teman kajian serta rekan-rekan di Laboratorium Kimia Organik IPB termasuk Kurniawanti, M. Si., teman-teman di Departemen Kimia IPB, dan Dr. Muthia Rahayu Iresha, S. Si., Dr. Ayu Masyita, di Laptiab BRIN atas kontribusi, diskusi dan bantuan mereka selama proses penelitian.

Akhir kata semoga karya ilmiah ini dapat memberikan kontribusi yang berarti bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Bogor, Agustus 2025

Dina Azkiyah



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	x
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
1.5 Kebaruan (<i>Noverlty</i>)	4
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2 dan Pengobatannya	5
2.2 Inhibitor DPP-4 sebagai Target Pengobatan DMT2	5
2.3 Kajian Potensi Emodin sebagai Antidiabetes	6
2.4 Penambatan Molekular Emodin dan Derivatnya sebagai Inhibitor DPP-4	7
2.5 Sintesis Derivat Emodin	8
2.6 Pengujian Aktivitas Antidiabetes	9
III METODE	11
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	11
3.2 Alat dan Bahan	12
3.3 Prosedur Penelitian	12
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	16
4.1 DPP-4 Reseptor dan Ligan Alaminya	16
4.2 ADME dan Toksisitas Ligan	17
4.3 Penambatan Molekul	19
4.4 Visualisasi Penambatan Molekul	21
4.5 Produk Derivat Emodin	23
4.6 Analisis LC-MS Derivat Emodin	24
4.7 Analisis NMR Derivat Emodin	26
4.8 Analisis FT-IR Derivat Emodin	31
4.9 Aktivitas Antidiabetes Senyawa Hasil Sintesis	34
4.10 Korelasi Data <i>In Silico</i> dan <i>In Vitro</i> terhadap Aktivitas Inhibitor DPP-4	34
V SIMPULAN DAN SARAN	36
5.1 Simpulan	36
5.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	38
RIWAYAT HIDUP	41

DAFTAR TABEL

2.1	Potensi Emodin dan Derivatnya sebagai Antidiabetes	6
4.1	Profil ADMET dari Ligan	18
4.2	Prediksi Sifat Farmakokinetik Ligan	19
4.3	Hasil Penambatan Molekular Ligan terhadap Reseptor DPP-4	20
4.4	Interaksi Ligan dengan Residu Asam Amino	22
4.5	Rendemen Hasil Sintesis Derivat Emodin	24
4.6	Data FT-IR Senyawa Hasil Sintesis	33

DAFTAR GAMBAR

1.1	Struktur Emodin	2
1.2	Struktur Derivat Emodin	2
2.1	Mekanisme Reaksi Asilasi Pembentukan Derivat Emodin	8
3.1	Bagan Alir Penelitian	11
4.1	Struktur 3D Reseptor DPP-4	16
4.2	Struktur Molekul 75N	17
4.3	Interaksi Ligan Asli (75N) dengan Potensi DPP-4	21
4.4	Profil KLT Senyawa Hasil Sintesis	24
4.5	Kromatogram LC-MS Senyawa Derivat Emodin	25
4.6	Spektrum ¹ H-NMR 3-benzoil emodin	26
4.7	Spektrum ¹³ C-NMR 3-benzoil emodin	27
4.8	Sistem AA'BB' pada Cincin Aromatik	28
4.9	Spektrum ¹ H-NMR 3- <i>p</i> -toluil emodin	28
4.10	Spektrum ¹³ C-NMR 3- <i>p</i> -toluil emodin	29
4.11	Spektrum ¹ H-NMR 3- <i>m</i> -toluil emodin	29
4.12	Spektrum ¹³ C-NMR 3- <i>m</i> -toluil emodin	30
4.13	Spektrum FT-IR 3-benzoil emodin	31
4.14	Spektrum FT-IR 3- <i>p</i> -toluil emodin	32
4.15	Spektrum FT-IR 3- <i>m</i> -toluil emodin	32
4.16	Aktivitas Penghambatan DPP-4 oleh Derivat Emodin	34