

Jurnal Pharmascience, Vol. 07, No.02, Oktober 2020, hal: 1-11

ISSN-Print. 2355 – 5386

ISSN-Online. 2460-9560

<https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>

Review Article

Review: Sintesis Turunan Andrografolid pada Gugus Hidroksil C-3 dan C-19

Sri Indrayani*, Sandra Megantara, Febrina Amelia Saputri

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia

*Email: sri16005@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Andrografolid merupakan senyawa diterpenoid utama dari tanaman *Andrographis paniculata* dan telah dikenal memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Andrografolid memiliki struktur menarik yang terdiri dari α -alkiliden γ -butirolakton, dua ikatan olefin pada C-8 and C-12 dan tiga gugus hidroksil. Dari ketiga gugus hidroksil tersebut, salah satunya adalah gugus hidroksil alilik pada C-14 dan yang lainnya adalah gugus hidroksil sekunder dan primer pada C-3 dan C-19. Gugus hidroksil C-3 dan C-19 merupakan gugus yang potensial untuk dimodifikasi. Review ini menjelaskan tentang pentingnya gugus hidroksil andrografolid pada C-3 dan C-19 dan pengaruhnya terhadap aktivitas biologis yang ditimbulkannya. Modifikasi andrografolid pada gugus tersebut dengan menambahkan gugus hidroksibenzaldehid dapat meningkatkan efek farmakologis sebagai anti-HIV. Esterifikasi yang terjadi pada C-3 dan C-19 dapat meningkatkan aktivitas sebagai antitumor. Penambahan ester aromatik baik di C-3 dan C-19 dapat mengurangi aktivitas senyawa sebagai antitumor. Modifikasi pada gugus tersebut dapat dilakukan dengan mekanisme reaksi substitusi nukleofilik dengan penambahkn katalis dan pemanasan. Pemanasan dengan metode iradiasi *microwave* memberikan hasil sintesis dengan nilai rendemen yang paling tinggi.

Kata Kunci: Andrografolid, *Andrographis paniculata*, gugus hidroksil

ABSTRACT

Andrographolide is a diterpenoid lactone isolated from the herb of Andrographis paniculata and known for its multiple pharmacological activities. Andrographolide has an interesting architecture consisting of an α -alkylidene γ -butyrolactone moiety, two olefin bond (C-8 and C-12), and three hydroxyls groups. Of the three hydroxyl groups, one is allylic at C-14, and the others are secondary and primary at C-3 and C-19, respectively. Hydroxyl groups

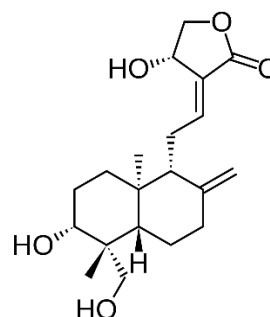
C-3 and C-19 are the potential groups to be modified. The review describes the importance of the hydroxyl groups of andrographolide located at C-3 and C-19 and its effect toward its biological activity. Modification by adding hydroxyl-benzaldehyde moiety to the hydroxyl groups could increase the activity of the compound as anti-HIV. Esterification at C-3 and C-19 could also enhance the activity of the compound as antitumor. The addition of aromatic esters both at C-3 and C-19 could lose the compound's activity as antitumor. Modification of the hydroxyl groups of andrographolide located at C-3 and C-19 could be carried out by the mechanism of nucleophilic substitution reactions with the addition of catalysts and heating. Heating by using microwave irradiation method gives the highest synthesis yield.

Keywords: *Andrographolide, Andrographis paniculata, hydroxyl groups*

I. PENDAHULUAN

Andrographis paniculata Ness dari keluarga *Acanthaceae*, juga dikenal sebagai "sambiloto" atau "raja pahit", banyak ditemukan dan dibudidayakan di Asia tropis dan subtropis, Asia Tenggara dan India dalam berbagai penyakit manusia (WHO, 2002). Andrografolid merupakan senyawa diterpenoid utama dari tanaman *Andrographis paniculata* Nees. yaitu sekitar 4%, 0,8-1,2% dan 0,5-6% masing-masing di herba kering serta batang dan ekstrak daun (Pholphana *et al.*, 2004).

Andrografolid ($C_{20}H_{30}O_5$) (Gambar 1) ditemukan di seluruh tanaman *A. paniculata* dengan jumlah tertinggi berada pada daun, sedangkan pada biji mengandung jumlah paling rendah (Sharma *et al.*, 1992). Di dalam daun, kadar senyawa andrografolid sebesar 2,5-4,8% dari berat keringnya (Prapanza dan Marianto, 2003).



Gambar 1. Struktur Molekul Andrografolid

Senyawa ini memiliki banyak bioaktivitas termasuk anti-inflamasi (Satyanarayana *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004; Xia *et al.*, 2004; Chandrasekaran *et al.*, 2010; Levita *et al.*, 2010), antikanker dan antitumor (Lee *et al.*, 2010), hepatoprotektif terhadap berbagai induser (Koul dan Kapil, 1994), imunomodulator (Wang *et al.*, 2010), antioksidan (Lin *et al.*, 2009; Akowuah *et al.*, 2008), antidiabetik (Zhang *et al.*, 2009), antimikroba (Xu *et al.*, 2006) dan antivirus (Calabrese *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2009). Andrografolid juga mengaktifkan reseptor

rasa pahit manusia hTAS2R50 (Behrens *et al.*, 2009).

Andrografolid larut dalam metanol, etanol, piridin, asam asetat, dan aseton, tetapi sedikit larut dalam eter dan air. Titik leburnya adalah 228-230 ° C dan λ maks ultravioletnya dalam etanol adalah 223 nm. Senyawa ini dapat diekstraksi dari daun *Andrographis paniculata* Nees. dengan menggunakan metanol sebagai pelarut menggunakan metode soxhlet standar serta ekstraksi karbon dioksida superkritis (Kumoro dan Hasan, 2007).

Andrografolid memiliki struktur yang menarik karena terdapat α -alkiliden γ -butirolakton, dua ikatan olefin pada C-8 dan C-12 dan tiga gugus hidroksil pada C-3, C-19 dan C-14 (Nanduri *et al.*, 2004). Gugus hidroksil andrografolid pada posisi C-3 dan C-19 merupakan sekunder dan primer sedangkan pada posisi C-14 merupakan gugus hidroksil alilik (Uttekar *et al.*, 2012).

Untuk menentukan pentingnya gugus hidroksil yang terletak di C-3 dan C-19 penelitian yang dilakukan oleh Uttekar *et al.* (2012), Poerwono *et al.* (2007) dan Megantara *et al.* (2018) melakukan modifikasi ligan khusus tersebut dengan melindungi farmakofornya dan menambahkan hidroksi-benzaldehid untuk mengisi ruang kosong hidrofobik di situs

aktif reseptor. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Luo *et al.* (2015) dan Wei *et al.* (2013), sintesis turunan senyawa andrografolid dilakukan dengan penambahan asam aromatik atau asam alifatik.

II. METODE PENELITIAN

Proses pencarian sumber artikel didapatkan dengan cara pencarian di *google* dan *google scholar* dengan kata kunci “*andrographolide derivatives at hydroxyl groups*”, “*microwave-assisted synthesis of hydroxybenzilidene andrographolide*”, dan “*structure modifaciton of andrographolide*”. Sumber data primer yang digunakan ialah jurnal yang diterbitkan selama 15 tahun terakhir.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Andrographis paniculata Nees (Fam. *Acanthaceae*), umumnya dikenal sebagai ‘*king of bitters*’, adalah tanaman herbal yang cukup terkenal di Asia Tenggara, India dan Cina. Tanaman yang memiliki nama Indonesia Sambiloto ini telah digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit seperti meningitis, hepatitis akut, flu biasa dan banyak kondisi peradangan lainnya (Uttekar *et al.*, 2012).

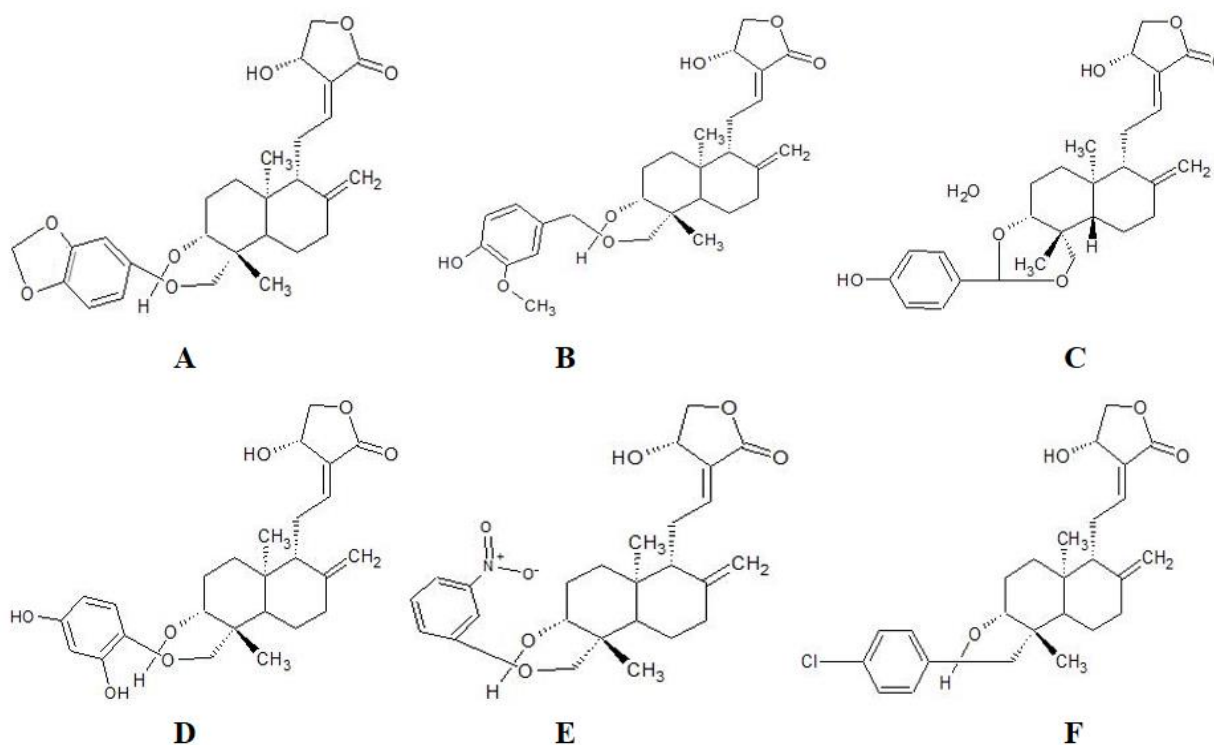
Sambiloto memiliki komponen bioaktif utama yaitu andrografolid. Andrografolid merupakan diterpen lakton

yang memiliki beberapa sifat farmakologis diantaranya sebagai antihepatotoksik, imunostimulan, antikanker dan hipoglikemik.

Sintesis turunan senyawa andrografolid ini dapat dilakukan dengan metode konvensional seperti yang dilakukan Uttekar *et al.* (2012), Menon, V dan Bhat, S (2010), Poerwono *et al.* (2007), dan Luo *et al.* (2015) dan juga metode baru menggunakan

microwave seperti yang dilakukan oleh Megantara *et al.* (2018).

Pada penelitian Uttekar *et al.* (2012) dan Menon, V dan Bhat, S (2010), telah disintesis senyawa turunan andrografolid dengan menggunakan benzaldehid tersubstitusi (0.855 mmol) dan Amberlyst-15[®] (10 mg) di dalam 1,4-dioksana (4 ml) yang telah direfluks dibawah suasana gas nitrogen selama 5 jam.



Gambar 2. Struktur (A) 3,19-(3',4'-metilendioksibenziliden)-andrografolid; (B) 3,19-(4'-hidroksi-3'-metoksibenziliden)-andrografolid; (C) 3,19-(4'-hidroksi benziliden)-andrografolid; (D) ,19-(2',4'-dihidroksi benziliden)-andrografolid; (E) 3,19-(3'-nitro benziliden)-andrografolid; dan (F) 3,19-(4'-Klorobenziliden)-andrografolid

Dari reaksi tersebut dihasilkan enam senyawa turunan 3,19-benziliden, yaitu senyawa 3,19-(3',4'-

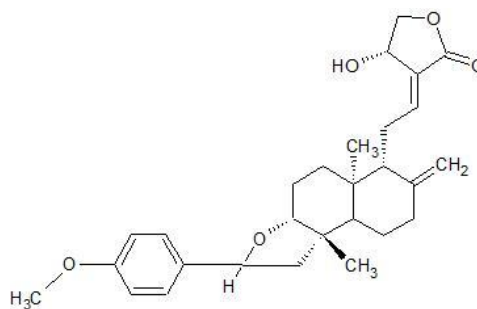
metilendioksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2A) dengan rendemen sebesar 76%, senyawa 3,19-(4'-Hidroksi-3'-

metoksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2B) dengan rendemen sebesar 70%, senyawa 3,19-(4'-hidroksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2C) dengan rendemen sebesar 74%, senyawa 3,19-(2',4'-dihidroksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2D) dengan rendemen sebesar 79%, senyawa 3,19-(3'-Nitrobenziliden)-andrografolid (Gambar 2E) dengan rendemen sebesar 64 %, dan senyawa 3,19-(4'-Klorobenziliden)-andrografolid (Gambar 2F) dengan rendemen sebesar 56% (Uttekar, *et al*, 2012).

Dari keenam senyawa yang dihasilkan tersebut, masing-masing memiliki aktivitas biologis sebagai anti-HIV dengan nilai IC₅₀ 2.75 µM, 6.09 µM, 2.10 µM, 1.09 µM, 0.51 µM, dan 9.94 µM. Dari nilai IC₅₀ masing-masing senyawa, terlihat bahwa nilai IC₅₀ dari senyawa 3,19-(3'-nitrobenziliden)-andrografolid, dengan nilai sebesar 0.51 µM, memiliki aktivitas sebagai anti-HIV yang lebih baik dari kelima senyawa turunan benziliden yang lain. Dilihat dari nilai indeks terapi, senyawa 3,19-(3'-nitrobenziliden)-andrografolid memiliki indeks terapi yang lebih baik dibandingkan dengan kelima senyawa turunan benziliden yang lain yaitu sebesar 1460 namun tidak lebih baik dari andrografolid yang memiliki nilai indeks terapi sebesar 2875. Senyawa 3,19-(3'-nitrobenziliden)-andrografolid memiliki

mekanisme dalam memblokir fusi sel HL2/3 yang dimediasi gp-120 dan sel TZM-bl (Uttekar *et al.*, 2012).

Sedangkan untuk penelitian yang dilakukan oleh Menon, V dan Bhat, S. (2010), dihasilkan lima senyawa turunan andrografolid diantaranya yaitu senyawa 3,19-(3',4'-metilendioksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2A) dengan rendemen sebesar 76%, senyawa 3,19-(4'-Hidroksi-3'-metoksibenziliden)-andrografolid (Gambar 2B) dengan rendemen sebesar 70%, senyawa 3,19-(3'-Nitrobenziliden)-andrografolid (Gambar 2E) dengan rendemen sebesar 64 %, senyawa 3,19-(4'-Klorobenziliden)-andrografolid (Gambar 2F) dengan rendemen sebesar 56% dan senyawa 3,19-(4'-metoksibenziliden)-andrografolid (Gambar 3) dengan rendemen sebesar 50%.



Gambar 3. 3,19-(4'-metoksibenziliden) andrografolid

Dari kelima senyawa yang dihasilkan tersebut, masing-masing memiliki aktivitas biologis sebagai antitumor terhadap sel A549

(kanker NSCL) dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 31 µg/mL, 24 µg/mL, 22 µg/mL, 41 µg/mL dan 36 µg/mL. Dari nilai IC₅₀ masing-masing senyawa, terlihat bahwa nilai IC₅₀ dari senyawa 3,19-(3'-nitrobenziliden)-andrografolid, dengan nilai sebesar 22 µg/mL, memiliki aktivitas sebagai antitumor yang lebih baik dari keempat senyawa turunan benziliden yang lain.

Penelitian yang dilakukan Poerwono *et al.* (2007), sintesis senyawa turunan andrografolid dilakukan dengan menggunakan benzaldehid (2.83 mmol) dan katalis yang digunakan dalam reaksi adalah piridinium p-toluenesulfonat (PPTS) (20 mg) di dalam campuran benzena-dimetil sulfoksida (4.5:0.5).

Dari reaksi tersebut didapat senyawa 3,19-benziliden andrografolid dengan hasil rendemen sebesar 85%. Senyawa 3,19-benziliden andrografolid memiliki aktivitas antitumor terhadap sel kanker payudara (MCF-7) yang sama dengan andrografolid dengan nilai IC₅₀ sebesar 6.25 µM. Kehadiran gugus alkil atau aril pada posisi C-3 dan C-19 di andrografolid tidak menunjukkan perubahan dalam aktivitas antitumor. Sedangkan, sintesis yang dilakukan dengan menggunakan reaksi coupling pada posisi C-3 dan C-19 di andrografolid dengan penambahan alifatik

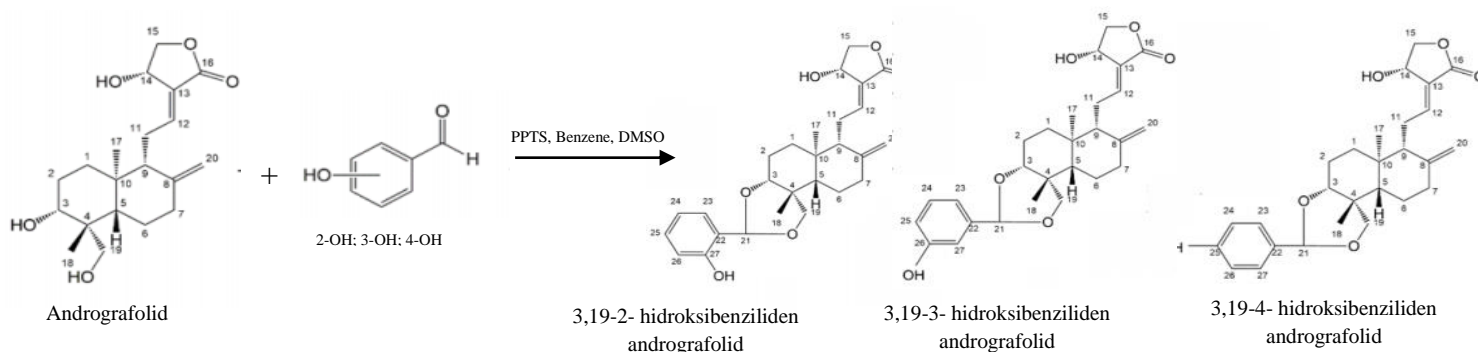
atau aldehid aromatik memberikan nilai aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi yaitu dengan nilai IC₅₀ sebesar 3.31 µM (Poerwono *et al.*, 2007).

Penelitian oleh Megantara *et al.* (2018) menggunakan pemanasan dengan metode iradiasi *microwave* yang dilakukan dengan mereaksikan andrografolid (100 mg, 0,28 mmol) dengan 2- hidroksibenzaldehid (0.3 gr, 2.83 mmol), 3- hidroksibenzaldehid (0.3 gr, 2.83 mmol) dan 4- hidroksibenzaldehid (0.3 gr, 2.83 mmol) serta penggunaan katalis piridinium p-toluenesulfonat (PPTS) (20 mg) di dalam campuran benzena-dimetil sulfoksida (4.5:0.5).

Dari reaksi pada Gambar 4 didapatkan tiga turunan hidroksibenziliden andrografolid yaitu 3,19-2- hidroksibenziliden andrografolid dengan rendemen sebesar 85%, 3,19-3- hidroksibenziliden andrografolid dengan rendemen sebesar 86% dan 3,19-4- hidroksibenziliden andrografolid dengan rendemen sebesar 86%. Aktivitas penghambatan terhadap HIV-1 protease dilakukan dengan mengukur jumlah produk yang terbentuk dalam reaksi yang dikatalisis oleh HIV-1 protease, yang dinyatakan dengan nilai IC₅₀. Ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas terhadap HIV-1 protease

dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar $10.72 \pm 1.39 \mu\text{M}$, $9.93 \pm 1.24 \mu\text{M}$, dan $8.32 \pm 1.07 \mu\text{M}$. Dibandingkan dengan senyawa induknya yaitu andrografolid yang memiliki nilai IC₅₀ sebesar $18.14 \pm 5.95 \mu\text{M}$, ketiga senyawa turunan tersebut menunjukkan

aktivitas yang lebih baik dan senyawa 3,19-4- hidroksibenziliden andrografolid memiliki aktivitas yang terkuat dalam menghambat enzim HIV-1 protease (Megantara *et al.*, 2018).



Gambar 4. Sintesis 3,19-2-hidroksibenziliden andrografolid, 3,19-3- hidroksibenziliden andrografolid dan 3,19-4- hidroksibenziliden andrografolid (Megantara *et al.*, 2018).

Sintesis menggunakan iradiasi *microwave* memiliki berbagai keuntungan seperti waktu reaksi yang lebih pendek, hasil rendemen yang lebih baik dan kemurnian yang lebih tinggi (Nain *et al.*, 2019), proses yang lebih mudah (Razzaq dan Kappe, 2008) dan dapat mengurangi produk antara yang berbahaya (Megantara *et al.*, 2018). Faktor yang dapat menyebabkan tinggi rendahnya hasil rendemen yaitu karena konsentrasi reaktan, suhu, pelarut dan penggunaan katalis dalam suatu reaksi. Energi *microwave* merupakan alat yang tidak akan mempengaruhi energi aktivasi tetapi dapat memberikan momentum yang baik untuk

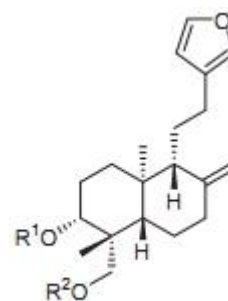
mempercepat reaksi dan membuat lebih efisien dibandingkan dengan menggunakan pemanasan konvensional (Gangrade *et al.*, 2015).

Luo *et al.* (2015) dan Wei *et al.* (2013) juga melakukan modifikasi pada gugus hidroksil C-3 dan C-19 dengan reaksi esterifikasi. Didapatkan hasilnya yaitu berupa senyawa 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 dari hasil esterifikasi pada C-3 dan C-19 (Gambar 5).

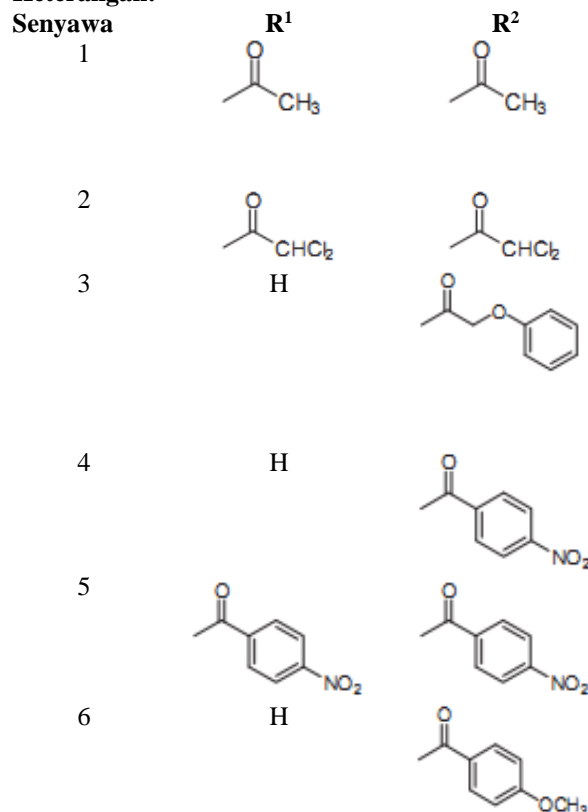
Senyawa 1 dan 2 mengandung suatu rantai alifatik. Senyawa tersebut pun juga diuji aktivitas antitumor secara *in vitro* menggunakan metode MTT15 terhadap empat sel kanker yaitu sel kanker kandung

kemih NTUB1, sel kanker kandung kemih cis-platin-resistant NP14, sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker payudara MDA-MB-231. Dibandingkan dengan senyawa 1, senyawa 2 memiliki aktivitas yang lebih kuat yang secara signifikan juga melebihi andrografolida dengan nilai IC50 sebesar 11.25 μM (terhadap NTUB1), 22.92 μM (terhadap MCF-7), 2.64 μM (terhadap MDA-MB-231) dan 4.43 μM (terhadap NP14). Sedangkan untuk senyawa 3, 4, 5, dan 6 mengandung cincin aromatik pada C-3 dan C-19. Senyawa 3 memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap sel kanker NP14 dibandingkan ketiga senyawa yang lain dengan nilai IC50 sebesar 18.64 μM . Senyawa 4 memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap sel kanker NTUB1 dibandingkan ketiga senyawa yang lain dengan nilai IC50 sebesar 23.82 μM . Senyawa 6 memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap sel kanker MCF-7 dan MDA-MB-231 dibanding ketiga senyawa yang lainnya yaitu dengan nilai IC50 sebesar 25.17 μM dan 28.55 μM . Sedangkan untuk senyawa 5, nilai IC50 yang dimiliki tidak lebih baik dari ketiga senyawa tersebut karena $>100 \mu\text{M}$. Esterifikasi yang terjadi pada C-3 dan C-19 ternyata dapat meningkatkan aktivitas. Transformasi gugus hidroksil pada C-3 menjadi gugus karbonil dapat mengakibatkan penurunan aktivitas

sitotoksik. Ester alifatik yang menarik elektron pada C-3 dan C-19 dapat secara signifikan meningkatkan aktivitas. Sedangkan, penambahan ester aromatik baik di C-3 dan C-19 dapat mengurangi aktivitas senyawa (Luo *et al.*, 2015).



Keterangan:



Gambar 5. Senyawa 1-6 (Luo *et al.*, 2015)

Dari penelitian yang telah dilakukan, sintesis dilakukan pada gugus C-3 dan C-19 pada Andrografolid. Andrografolid memiliki struktur menarik yang terdiri dari α -alkiliden γ -butirolakton, dua ikatan olefin pada C-8 and C-12 dan tiga gugus hidroksil pada C-3, C-19 dan C-14 (Nanduri *et al.*, 2004). Gugus hidroksil andrografolid pada posisi C-3 dan C-19 merupakan sekunder dan primer (Uttekar *et al.*, 2012). Penggantian gugus hidroksil pada C-3 dan C-19 dengan hidroksi benzaldehyd dapat meningkatkan aktivitas senyawa (Megantara *et al.*, 2018). Sedangkan, reaksi esterifikasi pada gugus hidroksil C-3 dan C-19 andrografolid ternyata dapat meningkatkan aktivitas dan penambahan ester aromatik baik di C-3 dan C-19 dapat mengurangi aktivitas senyawa (Luo *et al.*, 2015).

IV. KESIMPULAN

Modifikasi gugus hidroksil C-3 dan C-19 pada andrografolid dapat merubah aktivitas senyawa. Penggantian pada gugus hidroksil C-3 dan C-19 andrografolid dengan gugus hidroksil benzaldehyd dan ester alifatik dapat meningkatkan aktivitas senyawa sebagai anti-HIV dan antitumor. Metode untuk memodifikasi andrografolid pada gugus hidroksil C-3 dan C-19 dapat dilakukan dengan mekanisme reaksi

substitusi nukleofilik dengan penambahan katalis dan pemanasan. Katalis yang digunakan adalah Amberlyst-15[®] dan piridinium p-toluenesulfonat (PPTS). Pemanasan dengan metode iradiasi *microwave* memberikan hasil sintesis dengan nilai kemurnian rendemen yang paling tinggi yaitu 86% untuk senyawa turunan hidroksi benziliden andrografolid.

DAFTAR PUSTAKA

- Akowuah, G.A., I. Zharik dan A. Mariam. 2008. Analysis of urinary andrographolides and antioxidant status after oral administration of *Andrographis paniculata* leaf extract in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 46: 3616-3620.
- Behrens, M., A. Brockhoff, C. Batram, C. Kuhn, G. Appendino dan W. Meyerhof. 2009. The Human Bitter Taste Receptor Htas2r50 is Activated by The Two Natural Bitter Terpenoids Andrographolide and Amarogentin. *J. Agric. Food Chem.*, 57: 9860-9866.
- Calabrese, C., S.H. Berman, J.G. Babish, X. Ma dan L. Shinto *et al.* 2000. A phase I trial of andrographolide in HIV positive patients and normal volunteers. *Phytother. Res.*, 14: 333-338.
- Chandrasekaran, C.V., A. Gupta dan A. Agarwal. 2010. Effect of an extract of *Andrographis paniculata* leaves on inflammatory and allergic mediators *in vitro*. *J. Ethnopharmacol.*, 129: 203-207.
- Chen, J.X., H.J. Xue, W.C. Ye, B.H. Fang dan Y.H. Liu *et al.* 2009. Activity of andrographolide and its derivatives against influenza virus *in vivo* and *in*

- vitro. Biol. Pharm. Bull.*, 32: 1385-1391.
- Gangrade, D., Lad, S.D. and Mehta, A.L., 2015. Overview on microwave synthesis-Important tool for green Chemistry. *International Journal of Research in Pharmacy & Science*, (2).
- Koul, I.B. dan A. Kapil, 1994. Effect of Diterpenes from *Andrographis paniculata* on antioxidant defense system and lipid peroxidation. *Ind. J. Pharmacol.*, 26: 296-300.
- Kumoro, A.C. dan M. Hasan. 2007. Supercritical carbon dioxide extraction of andrographolide from *Andrographis paniculata*: Effect of the solvent flow rate, pressure, and temperature. *Chin. J. Chem. Eng.*, 15: 877-883.
- Lee, Y.C., H.H. Lin, C.H. Hsu, C.J. Wang, T.A. Chiang dan J.H. Chen. 2010. Inhibitory effects of andrographolide on migration and invasion in human non-small cell lung cancer A549 cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 632: 23-32.
- Levita, J., Nawawi, A., Mutholib, A. and Ibrahim, S., 2010. Andrographolide inhibits COX-2 expression in human fibroblast cells due to its interaction with arginine and histidine in cyclooxygenase site. *J Appl Sci*, 10(1481), p.4.
- Lin, F.L., S.J. Wu, S.C. Lee dan L.T. Ng. 2009. Antioxidant, antioedema and analgesic activities of andrographis paniculata extracts and their active constituent andrographolide. *Phytother. Res.*, 23: 958-964.
- Luo, Y., Wang, K., Zhang, M. H., Zhang, D. Y., Wu, Y. C., Wu, X. M., dan Hua, W. Y. 2015. Synthesis of new ent-labdane diterpene derivatives from andrographolide and evaluation on cytotoxic activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(11), 2421-2424.
- Megantara S, Halimah H, Putrianty A, Tjahjono DH, Kartasasmita RE, Iwo MI, Levita J, dan Ibrahim S. 2018. Microwaveassisted synthesis of hydroxybenzylidene-andrographolides and its inhibitory activity against HIV-1 protease. *J App Pharm Sci*, 8(03): 009-013.
- Nain, S., Singh, R dan Ravichandran, S. 2019. Importance of Microwave Heating In Organic Synthesis. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2(2, pp. 94-183), 94-104.
- Nanduri, S., Nyavanandi, V.K., Thunuguntla, S.S.R., Kasu, S., Pallerla, M.K., Ram, P.S., Rajagopal, S., Kumar, R.A., Ramanujam, R., Babu, J.M. dan Vyas, K., 2004. Synthesis and structure-activity relationships of andrographolid analogues as novel cytotoxic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(18), pp.4711-4717.
- Pholphana, N., Rangkadilok, N., Thongnest, S., Ruchirawat, S., Ruchirawat, M. dan Satayavivad, J. 2004. Determination and variation of three active diterpenoids in *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 15(6), pp.365-371.
- Poerwono, H., Hattori, Y., Kubo, H., dan Higashiyama, K. 2007. Structure modification of andrographolide to improve its potency as anticancer. *Indonesian Journal of Chemistry*, 7(2), 202-207.
- Prapanza, E. & Marianto, L.M. 2003. *Khasiat & Manfaat Sambiloto: Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit*. AgroMedia

- Razzaq, T. and Kappe, C.O., 2008. On the energy efficiency of microwave-assisted organic reactions. *ChemSusChem: Chemistry&Sustainability Energy&Materials*, 1(1-2), pp.123-132.
- Satyanarayana, C., Deevi, D.S., Rajagopalan, R., Srinivas, N. and Rajagopal, S., 2004. DRF 3188 a novel semi-synthetic analog of andrographolide: cellular response to MCF 7 breast cancer cells. *BMC cancer*, 4(1), p.26.
- Tan, Y., Chiow, K.H., Huang, D. and Wong, S.H., 2010. Andrographolide regulates epidermal growth factor receptor and transferrin receptor trafficking in epidermoid carcinoma (A-431) cells. *British journal of pharmacology*, 159(7), pp.1497-1510.
- Uttekar, M. M., Das, T., Pawar, R. S., Bhandari, B., Menon, V., Gupta, S. K., dan Bhat, S. V. 2012. Anti-HIV activity of semisynthetic derivatives of andrographolide 1 protease. *J App Pharm Sci*, 8(03): 009-013.
- Wang, W., Wang, J., Dong, S.F., Liu, C.H., Italiani, P., Sun, S.H., Xu, J., Boraschi, D., Ma, S.P. dan Qu, D., 2010. Immunomodulatory activity of andrographolid on macrophage activation and specific antibody response. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(2), pp.191-201.
- Wei, S., Tang, Y. B., Hua, H., Ohkoshi, E., Goto, M., Wang, L. T., dan Xiao, Z. 2013. Discovery of novel andrographolide derivatives as cytotoxic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(14), 4056-4060.
- World Health Organization. 2002. WHO monographs on selected medicinal plants, Vol. 2. WHO Graphics, Malta, pp 12-24. 2.
- Xia, Y.F., Ye, B.Q., Li, Y.D., Wang, J.G., He, X.J., Lin, X., Yao, X., Ma, D., Slungaard, A., Hebbel, R.P. and Key, N.S., 2004. Andrographolide attenuates inflammation by inhibition of NF- κ B activation through covalent modification of reduced cysteine 62 of p50. *The Journal of Immunology*, 173(6), pp.4207-4217.
- Xu, Y., Marshall, R. L., & Mukkur, T. K. 2006. An investigation on the antimicrobial activity of Andrographis paniculata extracts and andrographolide in vitro. *Asian j plant sci*, 5(3), 527-30.
- Zhang, Z., Jiang, J., Yu, P., Zeng, X., Larrick, J.W and Wang, Y., 2009. Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolid analogue for diabetes treatment. *Journal of translational medicine*, 7(1), p.62.