

Sintesis Senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)imidazolida-2,4-dion

Muhammad Naufal, Rani Maharani, Ika Wiani*

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Jln. Raya Bandung-Sumedang km. 21, Jatinangor

*Penulis korespondensi: i.wiani@unpad.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v5.n1.12820>

Abstrak: Senyawa benzalhidantoin atau 5-benzilidena-imidazolida-2,4-dion (**3**) merupakan senyawa yang dapat diisolasi dari spons merah laut *Laxosubrites sp.* dan memiliki aktivitas antikejang serta antikanker prostat PC-3M. Senyawa tersebut sudah disintesis sejak beberapa dekade yang lalu dan banyak diteliti bioaktivitasnya, baik di bidang kesehatan maupun pertanian. Penelitian di bidang kesehatan, contohnya sebagai agen antikonvulsan, antivirus, inhibitor EGFR dan antiproliferasi sel A431, antikanker sel HepG2, antimetastatik sel kanker PC-3M, inhibitor enzim tirosinase dan pembentukan melanin serta di bidang pertanian sebagai herbisida dan fungisida. Tujuan dari penelitian ini adalah mensintesis senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)-imidazolida-2,4-dion (**7**) melalui reaksi kondensasi antara hidantoin (**1**) dengan 4-klorobenzaldehida (**2**) menggunakan pereaksi natrium bikarbonat dalam etanol, dan etanolamina sebagai katalis basa (metode Eli Lily). Hidantoin (**1**) dan 4-klorobenzaldehida (**2**) sebagai senyawa prekursor diperoleh secara komersil. Sintesis dilakukan dengan cara mereaksikan senyawa hidantoin (**1**) dan 4-klorobenzaldehida (**2**) secara stokiometri dengan katalis basa etanolamina dalam etanol dan air (modifikasi metode Eli Lily) dan direfluks selama 6 jam. Senyawa hasil sintesis dimurnikan dengan cara rekristalisasi dari etanol panas, diperoleh kristal putih berbentuk jarum 5-(4'-klorobenzilidena)-imidazolida-2,4-dion (**7**) dengan rendemen 12%. Senyawa tersebut dianalisis dengan menggunakan KLT silika gel GF₂₅₄, aseton-heksana (1:1 v/v) memberikan harga $R_f = 0,625$ untuk senyawa (**7**) dengan titik leleh (TL)=292-294°C (TL lit.=294-296°C). Selanjutnya, senyawa tersebut diidentifikasi strukturnya menggunakan spektroskopi UV, IR, HR-TOF-MS ES⁺, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR, yang menunjukkan konsistensi senyawa hasil sintesis dengan senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)-imidazolida-2,4-dion (**7**).

Kata kunci: hidantoin, 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin, reaksi kondensasi

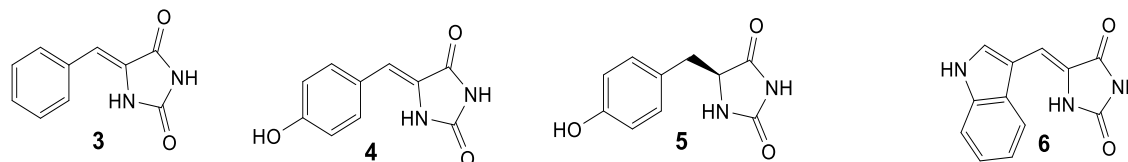
Abstract: 5-Benzalhydantoin or 5-benzylidene-imidazolidine-2,4-dione (**3**) derivatives have been isolated from marine red sponge *Laxosubrites sp.* as bioactive compounds. They also have been synthesized many decades ago, as an anticonvulsants, antiviral, inhibitor of EGFR and A431 cell antiproliferative, anti-cancer HepG2 cells, antimetastatic cancer PC-3M cells, inhibitors of the tyrosinase enzyme and melanin formation, as well as in agriculture as herbicides and fungicides. The aim of this study were to synthesis 5-(4'-chlorobenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione (**7**) from hydantoin (**1**) and 4-chlorobenzaldehyde (**2**), using sodium bicarbonate in water or ethanol and ethanalamine as catalyst (modification of Eli Lily's methods). The precursor of the reaction (hydantoin (**1**) and 4-chlorobenzaldehyde (**2**)) were obtained commercially. First of all, hydantoin (**1**) is reacted with 4-chlorobenzaldehyde (**2**) stoichiometrically and fused with ethanalamine as base catalyst in this reaction in ethanol and water. The reaction was carried out under reflux condition for 6 hours. The obtained compound is then purified from hot ethanol to give a pure white needle crystal. The yield of 5-(4'-chlorobenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione was obtained 12 %. The compound was analysed by using silica gel GF₂₅₄ with TLC procedure (acetone-hexane 1:1 v/v) and $R_f = 0,625$, Melting point (Mp)=292-294 C (Mp Lit.=294-296°C). The identification of obtained compound is done with UV, IR, HR-TOF-MS ES⁺, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR, and the results are showed a consistency with the target molecule, means 5-(4'-chlorobenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione (**7**) is succesfully synthesized.

Keywords: hydantoin, 5-(4'-chlorobenzylidene)hydantoin, condensation reaction

PENDAHULUAN

Senyawa 5-benzalhidantoin atau 5-benzilidena-imidazolida-2,4-dion (**3**), telah diketahui sebagai senyawa penuntun (*lead compound*) yang dapat dijadikan kandidat obat-obatan. Kelompok senyawa ini dapat juga diisolasi dari bahan-bahan alam laut dan menunjukkan beberapa bioaktivitas yang spesifik. Sebagai contoh, (Z)-5-benzalhidantoin (**3**)

telah berhasil diisolasi dari spons merah laut *Laxosubrites sp.*, tetapi aktivitas biologis belum diuji. Setelah itu, Mudit dan rekannya berhasil mengisolasi senyawa (Z)-4-hidroksibenzalhidantoin (**4**) dari spons merah laut *Hemimycala arabica*. Senyawa tersebut ditemukan memiliki aktivitas *anti-growth* dan *anti-invasive* terhadap sel kanker prostat PC-3M. Bersamaan dengan senyawa ini, ditemukan juga



Gambar 1. Senyawa 5-benzalhidantoin dan turunannya dari *Laxosubrites* sp. dan *Hemimycale arabica*

beberapa senyawa turunan hidantoin yang lainnya, seperti (*R*)-5-(4'-hidroksibenzil)hidantoin (**5**) dan (*Z*)-5-((6'-bromo-1'*H*-indol-3'-yl)metilena)hidantoin- (**6**) (Mudit *et al.*, 2009). Beberapa bioaktivitas seperti antikonvulsan (Thenmozhiyal *et al.* 2004), antiproliferasi (Zuliani *et al.* 2009), antijamur dan antimikroba (Hidayat *et al.* 2016) telah dilaporkan pada senyawa-senyawa turunan 5-benzalhidantoin.

Banyaknya ragam bioaktivitas dari senyawa-senyawa turunan 5-benzalhidantoin mendorong para peneliti untuk menemukan metode dalam menyintesis senyawa-senyawa ini. Pada perkembangannya, sintesis senyawa-senyawa ini dilakukan via reaksi kondensasi dengan menggunakan katalis asam asetat anhidrida (Wheeler & Hoffmann 1911), katalis basa piperidina, dietilamina (Boyd & Robson 1935) dan etanolamina (Hosztafi *et al.* 1987).

Kelompok penelitian kami di Departemen Kimia, Universitas Padjadjaran, telah menyintesis pustaka senyawa (*library compounds*) senyawa-senyawa benzalhidantoin dan turunannya, yang kemudian dievaluasi bioaktivitasnya terhadap uji biologis tertentu untuk memperoleh *lead compounds* (senyawa penuntun) yang dapat dijadikan kandidat obat baru. Senyawa-senyawa tersebut juga dapat dijadikan prekursor atau bahan baku dalam menyintesis senyawa-senyawa indol.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari berbagai prekursor organik pro-analisis seperti, 4-klorobenzaldehida, etanolamin, natrium hidrogen karbonat, hidantoin, etanol, etil asetat, metanol, dan *n*-heksana, plat TLC silika gel GF₂₅₄ dan pereaksi yang standard untuk reaksi sintesis yang ada di laboratorium Kimia Organik Sintesis.

Alat

Peralatan gelas yang digunakan adalah alat-alat gelas standard yang ada di laboratorium Kimia Organik Sintesis. Titik leleh diukur menggunakan alat Melter Toledo (*uncorrected*).

Identifikasi struktur dilakukan dengan menggunakan: alat spektrofotometri ultraviolet (UV) merek Jenway 6105, inframerah (IR) dilakukan dengan lempeng KBr menggunakan alat FTIR merek Perkin Elmer Spectrum 100, *High Resolution Time of Flight Mass Spectroscopy* (HR-TOF-MS ES) merek Waters dan proton-Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR, 500MHz) dan karbon-Nuclear Magnetic Resonance (¹³C-NMR, 125MHz) Agilent Variant.

Sintesis senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)imidazolina-2,4-dion

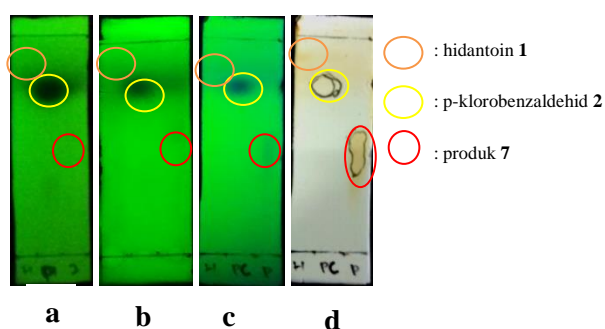
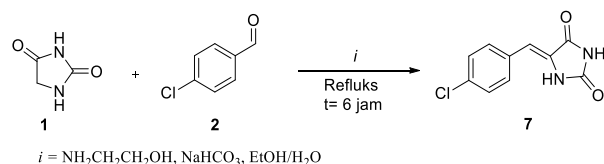
Sebanyak 0,51 g (5,1 mmol) hidantoin (**1**) dimasukkan ke dalam labu leher tiga dan aquades ditambahkan sebanyak 5,1 mL. Setelah itu, labu leher tiga dihubungkan dengan kondensor dan campuran direfluks pada suhu 70°C di atas penangas minyak. Campuran diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Selanjutnya, natrium bikarbonat jenuh ditambahkan hingga campuran memiliki pH=7, dan 0,45 mL etanolamina ditambahkan, lalu suhu dinaikkan menjadi 90°C. Selanjutnya, sebanyak 0,70 g (5 mmol) 4-klorobenzaldehida (**2**) ditambahkan dan dilarutkan dalam 5 mL air. Kemudian, campuran tersebut direfluks kembali selama 6 jam dan ketika sudah terbentuk endapan, reaksi dipantau setiap 2 jam sekali dengan KLT menggunakan fase diam plat silika GF₂₅₄ dan eluen aseton:heksana (1:1 v/v) sampai dengan 6 jam. Setelah itu, reaksi dihentikan dan didinginkan pada suhu kamar. Selanjutnya, campuran disaring dan endapannya dicuci dengan menggunakan etanol:air (1:5) dan dikeringkan, lalu titik lelehnya diukur. Kemudian, endapan kering direkristalisasi dari etanol panas dan diperoleh kristal jarum putih. Endapan tersebut dianalisis kembali dengan KLT menggunakan fase diam silika GF₂₅₄ dan eluen aseton:heksana (1:1 v/v), lalu diukur kembali titik lelehnya, dan diidentifikasi dengan menggunakan spektroskopi UV, IR, NMR dan spektrometri MS. Rendemen senyawa tersebut 12 % ; titik leleh 292-294°C (lit. 294-296°C); UV λ_{maks} : 0,431(MeOH) (ε_{maks}): 19.910 ; R_f = 0,625 ; ν_{maks}(KBr): 3227, 3050, 1795,2, 1733, 1660,7, 1490, 1382, 1190,5 cm⁻¹ (ES-MS-E⁺): m/z 223,0047(M⁺[³⁵Cl],100%), 225,0085(M⁺[³⁷Cl],40%) dari C₁₀H₇N₂O₂Cl; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ6,399 (s, H, H7'); δ7,430 (d, H, H2', J=7,5 Hz) ; δ7,445(d, H, H6', J=7,5 Hz); δ7,624 (d, H, H3',J=7,7 Hz), δ7,639(d, H, H5', J=7,7 Hz) ; δ10,594 (s, H, N-1H), δ11,279 (s, H, N-3H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ165 (C4), δ156 (C2), δ132,8 (C4'), δ131,9 (C1'), δ131 (C2' dan C6'), δ128 (C5), δ128,7 (C3' dan C5'), δ107 (C7').

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kontrol reaksi antara hidantoin (**1**) dengan 4-klorobenzaldehida (**2**)

Reaksi antara 4-klorobenzaldehida (**2**) dengan hidantoin (**1**) dimonitor dengan metode KLT (Gambar 1). Hal ini bertujuan agar lamanya reaksi yang dibutuhkan dan terbentuknya suatu produk dapat diketahui dengan timbulnya noda pada plat

KLT. Pengujian KLT pada saat sintesis senyawa ini dilakukan setiap 2 jam. Pengujian KLT dilakukan dengan membandingkan noda yang dihasilkan dari senyawa-senyawa hidantoin (1), 4-klorobenzaldehida (2), dan produk yang diinginkan 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) dengan fase gerak heksana-aseton 1:1 (v/v). Pada jam ke-2 reaksi (Gambar 2a), dapat dilihat pada Gambar 2, menunjukkan produk yang diinginkan belum terbentuk dikarenakan tidak ada noda yang terbentuk pada plat KLT. Selanjutnya, reaksi dilanjutkan hingga jam ke-4 dan dilakukan kembali pengujian KLT, pada jam ke-4 (Gambar 2b), noda produk sudah mulai terlihat, tetapi masih terdapat dua noda yang terpisah, maka dapat diasumsikan bahwa masih ada reagen yang belum bereaksi. Kemudian, pada jam ke-6 (Gambar 2c), noda produk terlihat lebih jelas dan masih ada sedikit noda dari reagen 4-klorobenzaldehida (2) dan reaksi dihentikan. Kemudian, senyawa dimurnikan dengan rekristalisasi.



Gambar 2. (a) KLT reaksi jam ke-2 (b) reaksi jam ke-4 (c) reaksi jam ke-6 (d) reaksi jam ke-6 dengan penampak noda iodine.

Pengujian Titik Leleh produk

Berdasarkan data yang tertera pada Tabel 1, dapat dilihat dari data pengukuran titik leleh bahwa senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) yang disintesis memiliki titik leleh 292-294°C yang mana hasil ini dibandingkan dengan titik leleh literatur 294-296°C (Lamiri *et al.* 2006). Titik leleh hasil sintesis memiliki selisih yang kecil dengan titik leleh literatur, hal ini menandakan bahwa senyawa tersebut merupakan senyawa target yang murni, dimana secara teoritis suatu senyawa murni memiliki perbedaan titik leleh dengan literatur sebesar 0,5-1°C (Shriner *et al.* 2004).

Tabel 1. Sifat fisik senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7).

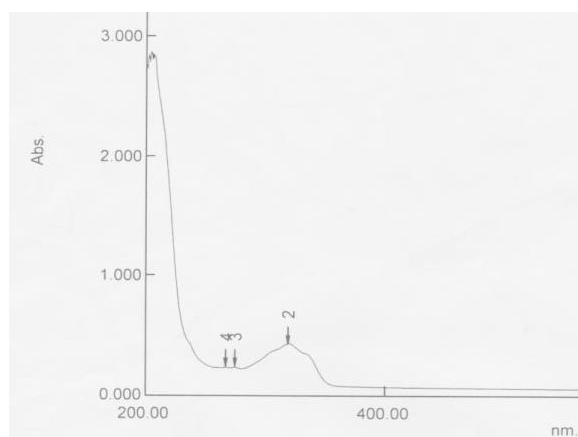
No. Seny.	Titik Leleh Prak. (°C)	Titik Leleh Lit. (°C)	Massa Percobaan (g)	Massa Teoritis (g)	R_f
7	292-294	294-296	0,1404	1,1125	0,625

Analisis Struktur dengan UV, IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR

Berdasarkan data pengukuran spektrofotometri ultraviolet pada Tabel 2 dan Gambar 3, senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) menghasilkan pita K atau pita konjugasi, yang menunjukkan adanya sistem terkonjugasi. Pita K ini biasanya akan muncul pada senyawa diena, poliena dan keton. Adanya pita K ini juga menunjukkan bahwa adanya serapan yang berasal dari -C=O di posisi C-2 dan C-4 senyawa hidantoin. Setelah itu, senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) menghasilkan pita B atau pita benzenoid, yang menunjukkan adanya ikatan rangkap pada cincin benzena yang berasal dari senyawa aldehida aromatik yang ada pada senyawa ini. Spekturm ultraviolet dari senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) ditunjukkan pada Gambar 3.

Tabel 2. Data pengukuran spektrofotometri UV senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7).

Senyawa	A	λ (nm)	ϵ (dm ³ mol ⁻¹ cm ⁻¹)	Transisi Elektron	Pita
	319,5	0,431	19.190,706	$\pi \rightarrow \pi^*$	Pita K
7	275	0,232	10.330,032	$\pi \rightarrow \pi^*$	Pita B
	268	0,233	10.374,558	$\pi \rightarrow \pi^*$	Pita B



Gambar 3. Spektrum ultraviolet senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7).

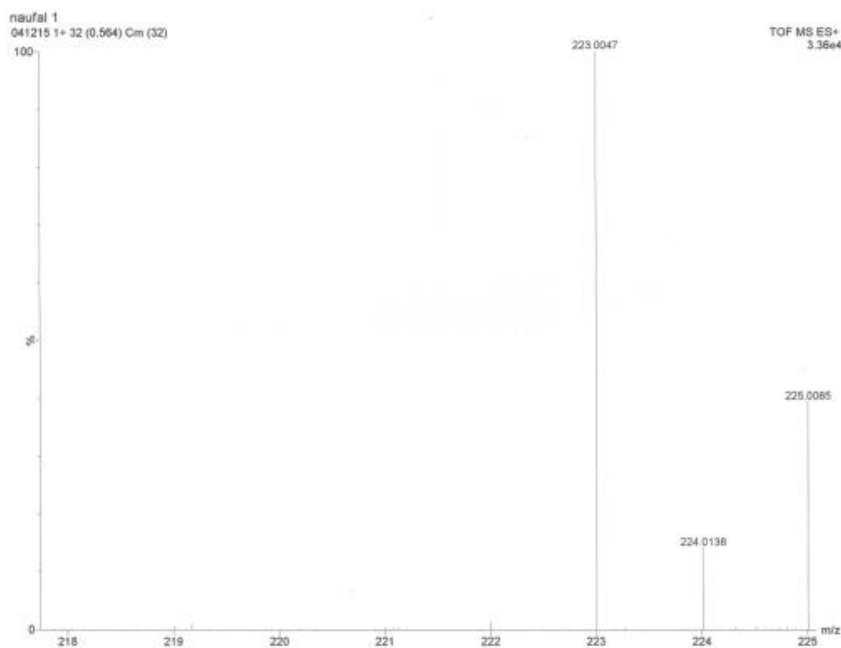
Spektrum massa pada Gambar 4 memberikan data berat molekul senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) seperti yang tercantum pada Tabel 3. Pengukuran dilakukan menggunakan HR-TOF-MS ES⁺ (Gambar 4), sehingga terdapat perbedaan jumlah ion hidrogen (jumlah atom hidrogen bertambah satu). Senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) memiliki atom klor yang terikat pada cincin benzena, maka muncul dua puncak spektrum MS dari senyawa ini. Puncak $m/z = 223,0047$ merupakan senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin dengan isotop ³⁵Cl dan $m/z = 225,0085$ untuk isotop ³⁷Cl dengan perbandingan kelimpahan antara ³⁵Cl dan ³⁷Cl adalah 3:1, yang menandakan bahwa isotop ³⁵Cl memiliki kelimpahan yang lebih banyak.

Spektrum IR senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) yang tertera pada Gambar 5 dan Tabel 4 menunjukkan serapan dari beberapa gugus fungsi, terlihat adanya vibrasi regang N-H (kuat, tajam) pada daerah 3227 cm⁻¹, regang C-H aromatik (overlap) ditandai juga pada daerah 3050 cm⁻¹, vibrasi regang C=O (kuat, tajam) pada daerah 1733 dan 1795 cm⁻¹, dan vibrasi regang C=C sp² (kuat, tajam) di daerah 1660 cm⁻¹ yang menunjukkan ikatan rangkap eksosiklik cincin hidantoin pada C-5. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tan *et al.* (1986), daerah 1660 cm⁻¹ merupakan daerah untuk gugus fungsi C=C sp² pada senyawa turunan 5-benzalhidantoin dengan isomer Z, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) yang disintesis memiliki isomer Z.

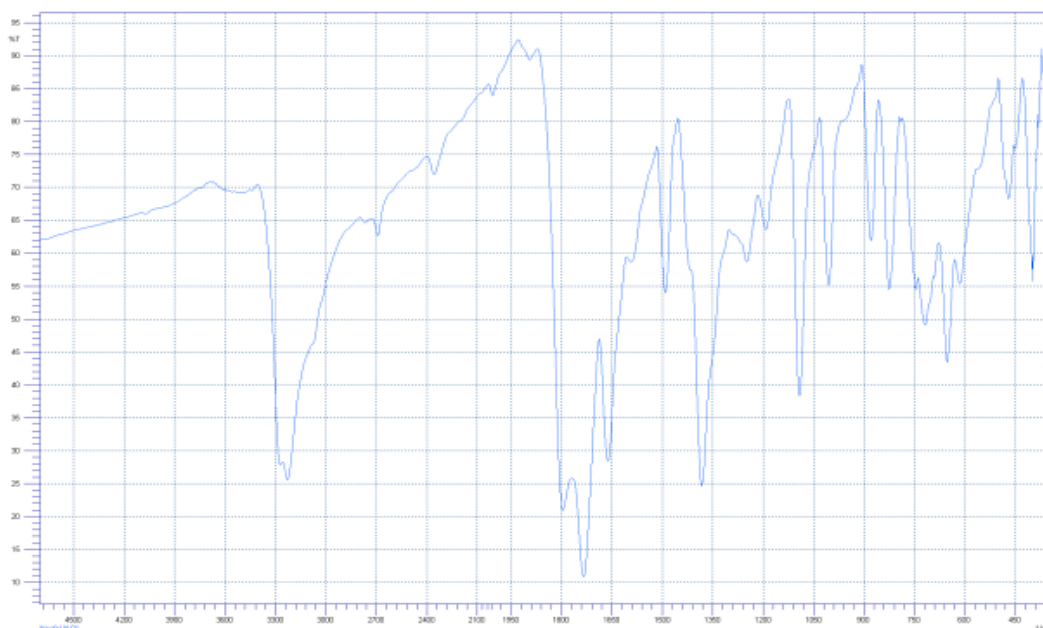
Tabel 3. Data pengukuran spektroskopi massa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7)

Senyawa	(HR-TOF-MS ES ⁺)	Rumus Struktur
	m/z	
7	223,0047	C ₁₀ H ₇ [³⁵ Cl]N ₂ O ₂
	225,0085	C ₁₀ H ₇ [³⁷ Cl]N ₂ O ₂

Berdasarkan spektrum ¹H-NMR pada Gambar 6, senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) memiliki kesesuaian antara spektrum dengan senyawanya. Spektrum ¹H-NMR menunjukkan pergeseran kimia pada 10,59 ppm untuk gugus -NH nomor 1 dan 11,28 ppm untuk hidrogen pada gugus -NH nomor 3. Gugus -NH nomor 3 diapit oleh dua gugus karbonil (C=O) yang menyebabkan adanya efek anisotropik terhadap hidrogen ini sehingga pergeseran kimianya lebih tidak terperisai. Pergeseran kimia antara 7,43-7,45 ppm merupakan pergeseran posisi *orto* dengan nilai $J = 7,5$ Hz untuk gugus Ar-H pada C-2' dan C-6'. Pergeseran kimia antara 7,62-7,64 ppm merupakan pergeseran untuk Ar-H pada C-3' dan C-5' dengan nilai $J = 7,7$ Hz. Proton pada C-3' berposisi *orto* terhadap proton pada C-2' begitu juga proton C-5' berposisi *orto* terhadap C-6'. Pergeseran kimia pada 6,4 ppm merupakan hidrogen pada gugus C-7'. Adanya pergeseran ini membuktikan bahwa reaksi kondensasi antara hidantoin (1) dengan 4-klorobenzaldehida (2) berhasil dijalankan. Menurut Thenmozhiyal *et al.* (2004), isomer geometri (*E* atau *Z*) dari suatu senyawa turunan 5-benzalhidantoin yang disebabkan oleh ikatan rangkap



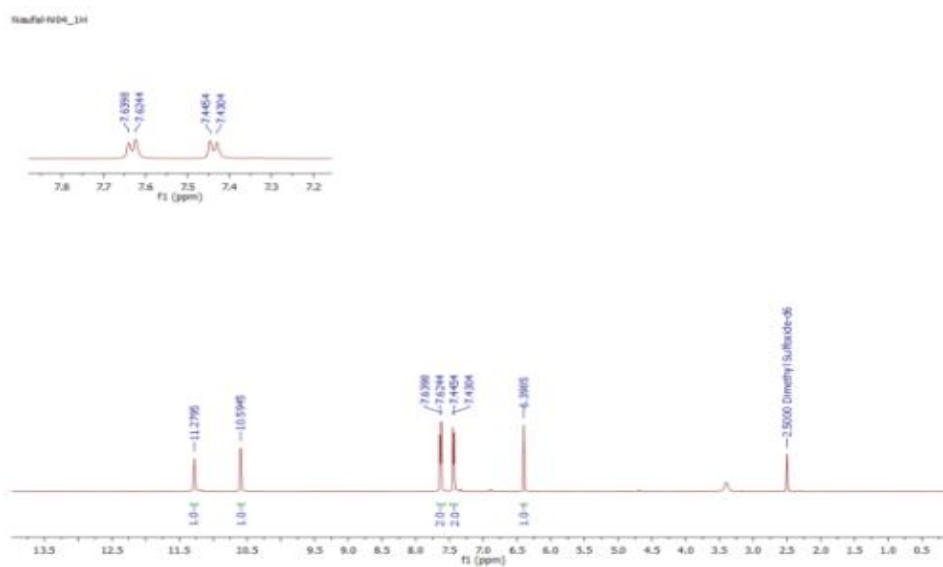
Gambar 4. Spektrum HR-TOF-MS ES⁺ senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7)



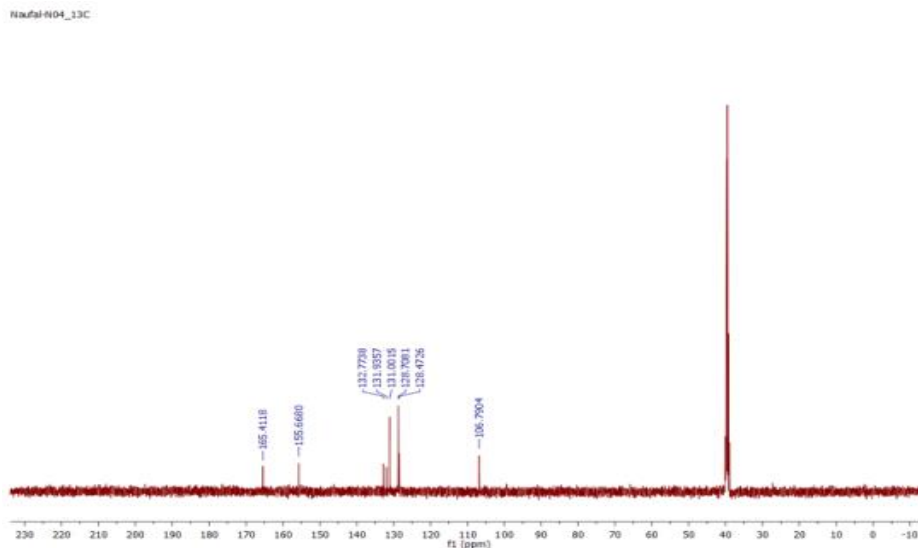
Gambar 5. Spektrum Inframerah (IR) pada senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (**7**).

Tabel 1. Data serapan pada spektroskopi Inframerah (IR) dari senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (**7**).

Senyawa	Gugus fungsi	$\nu(\text{cm}^{-1})$	Intensitas	Pita
7	-NH	3227	Kuat	Tajam
	-C-H aromatik	3050	Sedang	Overlap
	-C=O	1733 dan 1795	Kuat	Tajam
	-C=C sp^2	1660	Kuat	Tajam



Gambar 6. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (**7**).



Gambar 7. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) dengan pelarut $\text{DMSO-}d_6$

Tabel 5. Data pergeseran hidrogen dan karbon yang khas pada senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7).

Senyawa 7	^1H -NMR (ppm)	^{13}C -NMR (ppm)
	11,28 (s, N-1H)	165 (C=O)
	10,59 (s, N-3H)	156 (C=O)
	7,43-7,64 (m, 4H, aromatik H)	107 (metin sp^2)
	6,40 (s, 1H, vinil H)	

eksosilkilk dapat dilihat dari pergeseran yang ada pada ^1H -NMR. Isomer geometri *Z* lebih tidak terperisai (6,40-7,00 ppm) dibandingkan dengan isomer geometri *E* (6,20-6,30 ppm). Hal ini dikarenakan adanya efek anisotropik pada gugus fungsi karbonil (C=O) pada C-4 dari hidantoin. Pada senyawa senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) terdapat pergeseran kimia pada 6,4 ppm yang menunjukkan isomer geomterinya adalah *Z*.

Sesuai dengan Gambar 7, pergeseran kimia pada 165 ppm merupakan sinyal untuk karbon pada posisi C-4 yang memiliki gugus C=O. Pergeseran kimia pada 156 ppm merupakan sinyal untuk karbon pada posisi C-2 yang memilki gugus C=O, pergeseran 128 ppm merupakan sinyal untuk karbon kuartener (Cq) sp^2 pada posisi C-5, pergeseran kimia pada 128,7 ppm merupakan sinyal untuk karbon pada posisi C-2' dan C-6' yang merupakan karbon pada cincin benzena, pergeseran kimia pada 131 ppm merupakan sinyal untuk karbon pada posisi C-3' dan C-5' pada cincin benzena, pergeseran kimia pada 132,8 ppm merupakan sinyal untuk karbon kuartener (Cq) pada posisi C-4' yang terikat dengan gugus klorida pada cincin benzena, pergeseran kimia pada 131,9 ppm

merupakan sinyal untuk karbon kuartener (Cq) pada posisi C-1' pada cincin benzena, dan pergeseran kimia pada 107 ppm merupakan sinyal untuk metin sp^2 yang berada pada posisi C-7'. Isomer geometri *Z* dari senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) yang disintesis, dapat dilihat dari pergeseran kimia C-2 (165 ppm), C-4 (156 ppm), dan C-7' (107 ppm) pada spektrum ^{13}C -NMR-nya yang menunjukkan kesesuaian dengan literatur Tan *et al.* (1986).

Sesuai dengan Tabel 5, data pengukuran ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR menunjukkan beberapa pergeseran hidrogen dan karbon yang khas untuk senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) yang menunjukkan senyawa ini berhasil terbentuk beserta dengan isomer geometrinya.

KESIMPULAN

Senyawa 5-(4'-klorobenzilidena)hidantoin (7) berhasil disintesis melalui reaksi kondensasi antara hidantoin (1) dengan 4-klorobenzaldehida (2) menggunakan katalis basa dengan rendemen 12% dan memiliki isomer geometri *Z*.

DAFTAR PUSTAKA

- Boyd, W. J. & Robson W. (1935). The Synthesis of Amino-Acids. Piperidine and Diethylamine as Catalysts in Condensation of Aromatic Aldehydes with Hydantoins. *Biochemical Journal*. 29: 542-545.
- Hidayat, I.W., Thu, Y.Y., Black, D.S.C. & Read, R.W. (2016). Biological evaluation of certain substituted hydantoins and benzalhydantoins against microbes. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 107(1): 012058.
- Hosztafi, S., Tibor, T., Zoltan, S., Ilona, F.N.O. & Julianna, N.N.V. (1987). Process for the Preparation of D1- β -aryl Amino Acids. US patents no.4647694A.
- Lamiri, M., Bougrin, K., Daou, B., Soufiaoui, M., Nicolas E. & Giralt, E. (2006). Microwave-Assisted Solvent-Free Regiospecific Synthesis of 5-Alkylidene and 5-Arylidenehydantoin. *Synthetic Communications*. 36: 1575-1584.
- Mudit, M., Khanfar, M., Muralidharan, A., Thomas, S., Shah, G.V., Van Soest, R.W.M. & El Sayed, K.A. (2009). Discovery, design, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethylene hydantoins inspired by marine natural products. *Bioorganic and Medical Chemistry*. 17: 1731-1738.
- Shriner, R. L., Hermann, C.K.F., Morrill, T.C., Curtin, D.Y. & Fuson, R.C. (2004). *The systematic Identification of Organic Compounds*. John Wiley and Sons. United States
- Tan, S.F., Ang, K.P. & Yoke, F.P. (1986). (Z)- and (E)-5-Arylmethylenehydantoins: Spectroscopic Properties and Configuration Assignment. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. 2(12): 1941-1944.
- Thenmozhiyal, J.C., Wong, P.T. & Chui, W.K. (2004). Anticonvulsant Activity of Phenylmethylenehydantoins: A Structure-Activity Relationship Study. *Journal of Medicinal Chemistry*. 47(6): 1527-1535.
- Wheeler, H.L. & Hoffman, C. (1911). Hydantoin: Synthesis of Phenylalanine and Tyrosine. *American Chemical Journal*. 45: 368-383.
- Zuliani, V., Carmi, C., Rivara, M., Fantini, M., Lodola, A., Vacondio, F., Bordi, F., Plazzi, P.V., Cavazzoni, A., Galetti, M. & Alfieri, R.R. (2009). 5-Benzylidene-hydantoins: Synthesis and antiproliferative activity on A549 lung cancer cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44(9): 3471-3479.
-