

Sintesis Senyawa 5-(4'-Metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion Melalui Reaksi Kondensasi 4'-Metoksibenzaldehida dan Imidazolidina-2,4-dion dengan Katalis Amonium Asetat

Ika Wiani Hidayat*, Adhitthana Wiguna, Ayu Andini, Fahmi Faturahman, Muhamad Naufal, Rismawati, Dadan Sumiarsa, Rani Maharani

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

*Penulis korespondensi: i.wiani@unpad.ac.id atau i.wiani@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v9.n1.32727>

Abstrak: Senyawa 5-benzalhidantoin dan turunannya merupakan suatu senyawa bioaktif yang memiliki berbagai sifat terapeutik, diantaranya sebagai agen antikonvulsan, antibakteri, antikanker dan antijamur. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat disintesis dengan berbagai cara diantaranya dengan reaksi Knoevenagel antara aldehid aromatik dengan hidantoin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyintesis 5-(4'-metoksi-benzal)hidantoin melalui reaksi kondensasi dengan menggunakan metode baru berkatalis amonium asetat serta membandingkan hasilnya dengan prosedur kondensasi metode Eli-Lilly dan Wheeler-Hoffmann. Senyawa hidantoin direaksikan dengan 4-metoksibenzaldehid dalam asam asetat glasial dengan katalis amonium asetat lalu direfluks dan diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 8-12 jam. Campuran reaksi dinetralkan dengan penambahan natrium bikarbonat lalu diaduk selama 10 menit setelah itu disaring. Produk dimurnikan dengan pencucian menggunakan air dingin dan metanol dan setelah itu produk dikeringkan. Produk yang sudah kering diuji titik lelehnya dan diidentifikasi dengan spektroskopi UV, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan serta dibandingkan dengan 5-(4'-metoksi-benzal)hidantoin standar. Hasil dari percobaan diperoleh senyawa 5-(4'-metoksi-benzal)hidantoin dengan rendemen 88% dan titik leleh 255,5°C.

Kata kunci: benzalhidantoin, 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin, reaksi kondensasi, ammonium asetat

Abstract: The 5-benzalhydantoin compound and its derivatives are bioactive compounds that have various therapeutic properties, including as anticonvulsant, antibacterial, anticancer, and antifungal agents. Some research results show that these compounds can be synthesized in various ways including the Knoevenagel reaction between aromatic aldehydes and hydantoin. The purpose of this study was to synthesize 5-(4'-methoxybenzal) hydantoin through a condensation reaction using a new method of ammonium acetate as a catalyst and compare the results with the condensation procedure of Eli-Lilly and Wheeler-Hoffmann methods. The hydantoin compound is reacted with 4-methoxybenzaldehyde in glacial acetic acid with an ammonium acetate catalyst and then refluxed and stirred with a magnetic stirrer for 8-12 hours. Neutralized pH with sodium bicarbonate then stirred for 10 minutes after filtering. The product was purified by washing cold water and the methanol is dried and characterized by FTIR and melting point and compared to the standard. The results of the experiment were obtained products with 88% yield with a melting point of 255.5°C. With this, a new method of condensation with an ammonium acetate catalyst is more effective for the synthesis of 5-benzalhydantoin and its derivatives.

Keywords: 5-benzalhydantoin, 5-(4-methoxybenzal) hydantoin, condensation reaction, ammonium acetate

PENDAHULUAN

Hidantoin (imidazolidina-2,4-dion) adalah senyawa perancah (*Scaffold*) karena kerangkanya dapat disubstitusi dengan berbagai macam substituen yang lain pada posisi N-1, C-2, N-3, C-4 dan C-5 (Hidayat *et al.* 2015; Konnert *et al.* 2017). Salah satu contoh senyawa hidantoin yang tersubstitusi pada posisi N-1 yaitu senyawa 1-asetilhidantoin yang

diperoleh dari reaksi N-asetilasi menggunakan asetat anhidrida sebagai penyumbang gugus asetil (Bharucha *et al.* 1977). Senyawa 1-asetilhidantoin dan turunannya memiliki sifat farmakologi dan dapat dijadikan sebagai suatu bahan baku sintesis yang lebih lanjut (Hassell *et al.* 1979). Senyawa hidantoin yang tersubstitusi pada C-5, seperti fenitoin telah diketahui memiliki aktivitas antikonvulsan sejak

tahun 1939, dan hingga saat ini hidantoin dikenal sebagai obat antikejang atau antikonvulsan (Konnert *et al.* 2017). Penggunaan fenitoin sebagai antikonvulsan sudah dilarang, karena menimbulkan berbagai macam efek samping (Mehta *et al.* 1981).

Kelompok senyawa 5-benzalhidantoin pertama kali disintesis pada tahun 1935 melalui reaksi kondensasi antara hidantoin dengan aldehida-aromatik (Hidayat *et al.* 2015; Konnert *et al.* 2017). Kemudian pada tahun 1998 untuk pertama kalinya, senyawa turunan benzalhidantoin yaitu senyawa fenilmetilena hidantoin berhasil diisolasi dari spons laut *Laxosubrites sp.* (Perry 1998). Selain itu, senyawa hidantoin yang berhasil diisolasi dari spons merah laut *Hemimyscale arabica* yaitu senyawa (Z)-5-(4-hidroksibenzal)-hidantoin, (R)-5-(4-hidroksibenzal)-hidantoin, dan (Z)-5-((6-bromo-1H-indol-3-il)metilen)-hidantoin yang memiliki aktivitas antikanker prostat PC-3M. Senyawa hidantoin yang tersubstitusi pada posisi C-5 seperti benzalhidantoin dan turunannya telah diketahui memiliki berbagai aktivitas yang beragam seperti antibakteri (Kieć-Kononowicz & Szymańska 2002), antimikrobal (Hidayat *et al.* 2016), antitumor sel HepG2 (Wang *et al.* 2014), antifungi (Marton *et al.* 1993), antiproliferasi (Carmi *et al.* 2006), inhibitor VGT (Ahmed *et al.* 2011), anti-HIV (Comber *et al.* 1992), antiviral (Rajic *et al.* 2006), inhibitor tirosinase dalam pembentukan melanin (Ha *et al.* 2011), dan antimalaria (Meyers *et al.* 2014; Meyers *et al.* 2015).

Senyawa 5-benzalhidantoin disintesis pertama kali oleh Wheeler dan Hoffmann dari reaksi kondensasi aldehid aromatik dan hidantoin dengan menggunakan asetat anhidrida dan natrium asetat di dalam pelarut asam asetat glasial (Hidayat *et al.* 2015; Konnert *et al.* 2017). Selanjutnya, sintesis 5-benzalhidantoin dikembangkan dengan memanfaatkan kondensasi Knoevenagel yang menggunakan piperidina atau dietilamin sebagai katalis basa dalam pelarut piridin (Hidayat *et al.* 2015). Pada tahun 1979, modifikasi reaksi terus dilakukan dengan perubahan pelarut menjadi etanol-air dan pergantian katalis dengan etanolamin, melalui metode ini diduga bahwa dalam mekanisme reaksi terjadi pembentukan basa Schiff arilidenimina yang merupakan tahapan penting dalam transfer gugus ariliden (Marton *et al.* 1993).

Pada penelitian ini, telah digunakan amonium asetat sebagai katalis untuk menyintesis 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin melalui reaksi kondensasi hidantoin dengan 4-metoksibenzaldehid dalam asam asetat glasial.

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah peralatan gelas yang umum digunakan di Laboratorium Kimia Organik yaitu *rotatory evaporator*, kromatografi lapis tipis (KLT) serta lampu detector UV λ 254 nm. Untuk keperluan

analisis dan karakterisasi senyawa murni digunakan peralatan sebagai berikut: pengukur titik leleh merek Mettler Tolado MP50, alat spektrofotometri ultraviolet (UV) merek Jenway 6105, alat FTIR merek Perkin Elmer Spectrum 100, *High Resolution Time of Flight Mass Spectroscopy* (HR-TOF-MS ES) merek Waters, proton-Nuclear Magnetic Resonance (^1H -NMR, 500 MHz) dan karbon-Nuclear Magnetic Resonance (^{13}C -NMR, 125MHz) Agilent.

Bahan-bahan kimia yang digunakan adalah 4-metoksibenzaldehid, akuades, amonium asetat, asam asetat, hidantoin, methanol dan natrium karbonat.

Sintesis Senyawa 5-(4-metoksibenzal) hidantoin 3

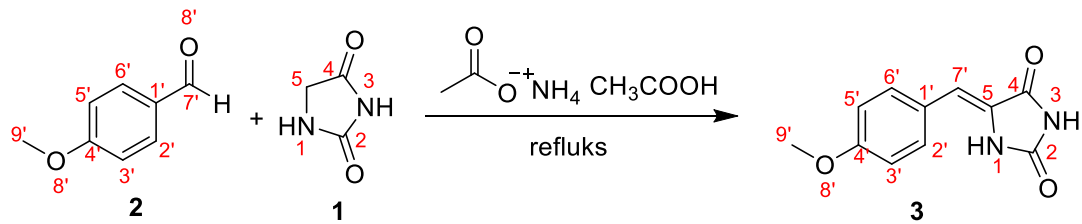
4-metoksibenzaldehid 2,5 mL (41,1311 mmol), hidantoin 1,30032 g (30,0092 mmol), dan amonium asetat 2,5705 g (33,3474 mmol) diaduk dengan *magnetic stirrer* dalam asam asetat (5-10 ml) pada suhu 115-116°C selama 8-12 jam. Kemudian campuran reaksi didinginkan dalam suhu kamar, ditambahkan air (10 ml) dan campuran dinaikkan pHnya dengan larutan NaHCO_3 jenuh lalu diaduk selama 10 menit. Endapan yang diperoleh disaring melalui corong *Buchner* lalu dicuci dengan air dingin dan metanol lalu dikeringkan untuk menghasilkan padatan yang akan dimurnikan. Padatan tersebut dilihat kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis dengan eluen etil asetat:heksana (1:1), serta diukur titik lelehnya. Didapat produk reaksi berupa kristal kuning 5,68 gram dengan rendemen 88 %, dengan titik leleh sebesar 255,5°C. UV/Tampak λ_{maks} : 335,00 nm, ϵ_{maks} : 165.000; ν_{maks} (KBr): 3264-3151, 3062, 2980, 2760, 1771-1680, 1601, 1432 cm^{-1} ; (ES-MS-E): m/z 217,0609 (ES $^+$) dari $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,78 (s, 3H, H8); δ 6,37 (s, 1H, H7'); δ 6,94-6,96 (d, $J=8,8$, 2H, H2'); δ 7,57-7,59 (d, $J=8,75$, H3'); δ 10,61 (b.s., 2H, H1 & H3); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 55,3 (C8'), δ 79,2 (C5), δ 108,5 (C7'), δ 114,3 (C3'), δ 125,5 (C1'), δ 126,3 (C2'), δ 131,1 (C4'), δ 158,3 (C2), δ 173,9 (C4).

HASIL DAN PEMBAHASAN

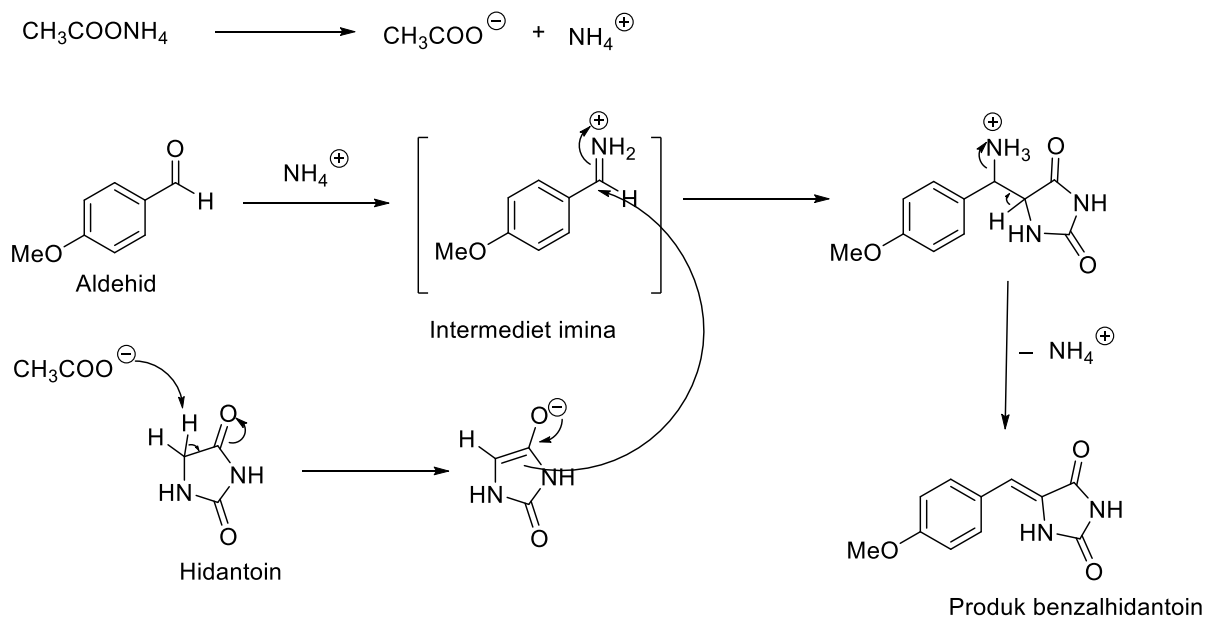
Senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin 3 disintesis melalui skema reaksi pada Skema 1.

Katalis amonium asetat dapat mempertinggi jumlah rendemen produk dari percobaan, dibandingkan dengan sebelumnya yang dilakukan oleh Andini pada tahun 2017 yaitu hanya 15%, dikarenakan ammonium asetat adalah katalis yang bagus untuk reaksi dengan senyawa aldehid. Aldehid akan bereaksi dengan ammonium asetat, sebelum ditambahkan hidantoin dan akan menghasilkan intermediet imina. Selanjutnya reaksi kondensasi akan terjadi menghasilkan produk benzahidantoin (Skema 2) (Kanakaraju *et al.* 2017; Crowell & Ramirez 1951).

Produk sintesis yang didapat juga memiliki kemurnian yang tinggi dari hasil pengamatan KLT. Dari hasil KLT (Gambar 1, Tabel 1), dapat dilihat bahwa setelah pencucian dengan air



Skema 1. Sintesis senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin 3



Skema 2. Mekanisme reaksi yang diusulkan untuk sintesis benzalhidantoin dengan menggunakan katalis NH_4OAc . (Kanakaraju *et al.* 2017; Crowell & Ramirez 1951)

dingin dan methanol, produk yang didapatkan sama dengan noda standar tanpa ada noda lain, dengan R_f 0,6 dengan titik leleh produk adalah $255,5^\circ\text{C}$, yang mana titik leleh senyawa standar adalah 255°C untuk senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin.



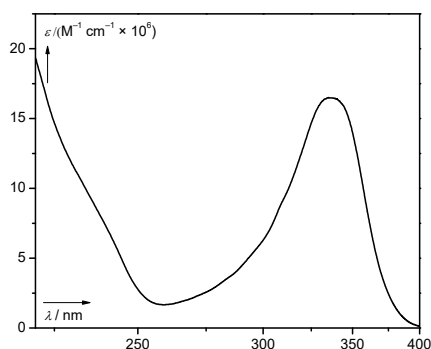
Gambar 1. Hasil uji kemurnian dan perbandingan nilai R_f senyawa hasil sintesis(P) dan senyawa standar (AA3), menggunakan KLT dengan silika gel GF254. P: Produk hasil sintesis, AA3: Standar (Andini 2017). R_f : 0,6

Tabel 1. Perbandingan senyawa 3 hasil sintesis dengan senyawa 3 standar

Senyawa 3		Senyawa 3 Standar		Referensi
R_f	TL	R_f	TL	
0,6	$255,5^\circ\text{C}$	0,6	255°C	(Andini 2017)

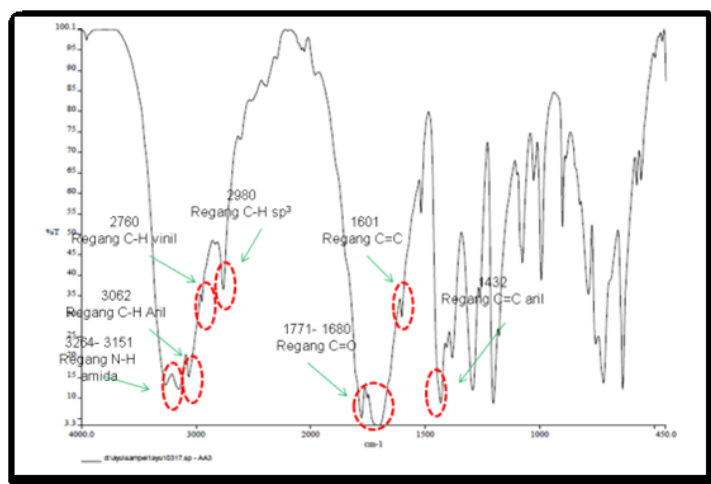
Dari hasil karakterisasi yang dilakukan, diperoleh spektrum UV/Tampak senyawa (Gambar 2) menunjukkan adanya serapan maksimum pada panjang gelombang 335,00 nm dengan nilai ϵ_{maks} $16,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ yang mengindikasikan adanya ikatan rangkap dengan transisi elektron $\pi - \pi^*$ dari benzena, atau disebut dengan pita B (benzenoid) yang khas untuk senyawa aromatik khususnya benzena. Pada struktur senyawa 3 juga terdapat gugus karbonil yang seharusnya muncul pada panjang gelombang lebih dari 335 nm dengan transisi electron $n-\pi^*$.

Analisis Spektrometri *Infrared* (IR) senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)-imidazolidina-2,4-dion 3 (Gambar 3): Suatu ikatan dalam sebuah molekul dapat mengalami berbagai vibrasi molekul baik *stretching* maupun *bending*. Hal ini dapat terjadi apabila molekul tersebut menyerap gelombang



Gambar 2. Spektrum UV-Visible dari senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)imidazolidina 2,4-dion **3** (10 ppm) dalam metanol.

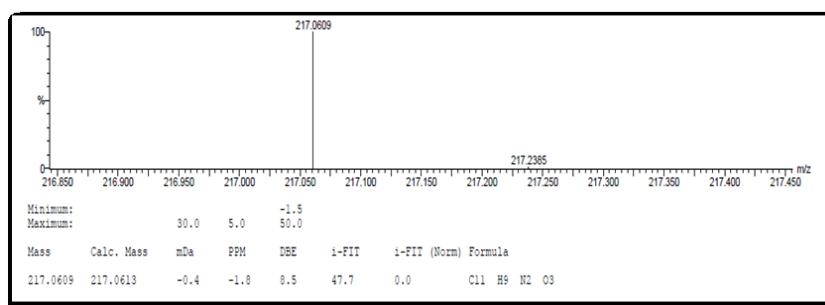
inframerah. Energi yang diserap akan dibuang dalam bentuk panas bila molekul itu kembali ke keadaan dasar. Panjang gelombang yang diabsorpsi oleh suatu tipe ikatan seperti C-H, C-C, C=O, C=C dan O-H akan bergantung pada macam getaran dari ikatan tersebut. Sehingga alat spektrometer inframerah dapat mengidentifikasi adanya gugus fungsi tertentu dalam suatu molekul (Supratman 2010). Gambar 3 menjelaskan hasil spektrum inframerah pada senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hydantoin **3**, dimana gugus fungsi N-H, C=O dan C-O sangat mempengaruhi.



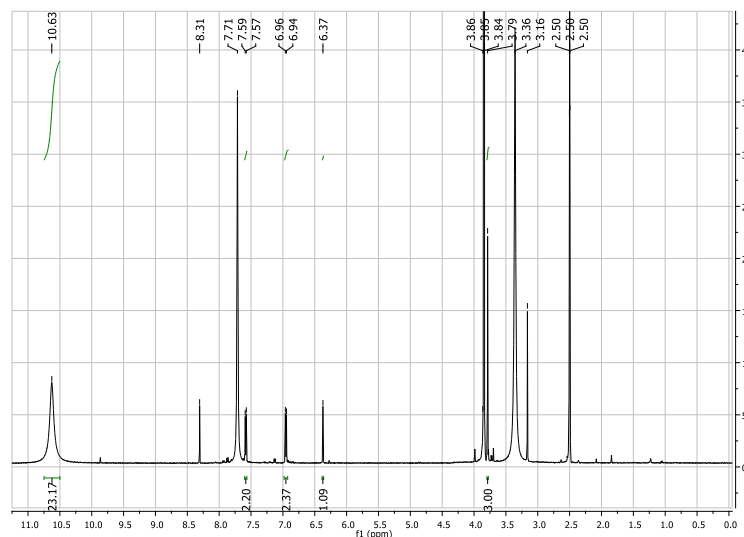
Gambar 3. Spektra FTIR dari senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion **3** dalam pelet KBr

Tabel 2. Interpretasi data dari spektrum FTIR senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion **3**

ν/cm^{-1}	Intensitas	Bentuk pita	Jenis vibrasi
3264	Kuat	Tajam	Regang N-H
3151	Kuat	Tajam	Regang N-H
3062	Kuat	Tajam	Regang C-H Aril
2980	Kuat	Tajam	Regang C-H sp^3
2760	Sedang	Tajam	Regang C-H vinil
1771	Kuat	Tajam	Regang C=O
1680	Kuat	Tajam	Regang C=O
1601	Sedang	Tajam	Regang C=C
1432	Kuat	Tajam	Regang C=C aril



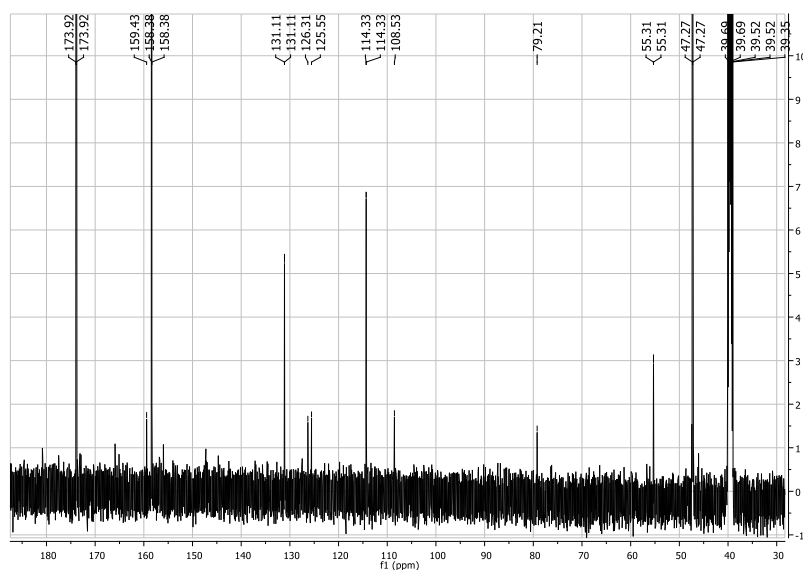
Gambar 4. Spektra HR-TOF-MS-ES- senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion



Gambar 5. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz dari senyawa 5- (4'-metoksibenzilidena)imidazolidine 2,4-dion 3 dalam pelarut DMSO-d_6

Tabel 3. Interpretasi data $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena) imidazolidina-2,4-dion 34 dalam pelarut DMSO-d_6

Senyawa 3 (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ/ppm (mutiplisitas, jumlah H, jenis H)	literatur		Posisi proton
	(Tan et al., 1986) (DMSO-d_6 , 90 MHz) (Z)	(Brun et al., 2015) (DMSO-d_6 , 300 MHz) (Z)	
3,79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)	3,80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)	3,79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)	$-\text{OCH}_3$
6,37 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$)	6,40 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$)	6,38 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$)	H7'
6,94-6,96 (d, 2H, Ar-H, $J=8,8$)	6,95-7,58 (dd, 4H, Ar-H)	6,95-7,58 (dd, 4H, Ar-H)	H2' dan H6'
7,57-7,59 (d, 2H, Ar-H, $J=8,75$)			H3' dan H5'
10,61 (br.s, 2H, N-H)			H1 dan H3
-	10,37 (br.s, 1H, N-H)	10,42 (br.s, 1H, N-H)	H1
-	11,10 (br.s, 1H, N-H)	11, 16 (br.s, 1H, N-H)	H3



Gambar 6. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 125 MHz dari senyawa 5- (4 'metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion 3 dalam pelarut DMSO-d_6

Tabel 4. Interpretasi data dari spektrum ^{13}C -NMR 125 MHz senyawa 5-(4'-metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion **3** dalam pelarut DMSO-d_6

Senyawa 3 (DMSO-d_6 , 125 MHz) δ/ppm (jenis C)	literatur (Tan et al., 1986) (DMSO-d_6 , 22,5 MHz) (Z)	Posisi karbon
55,3 (-OCH ₃)	55,2	-OCH ₃
126,3 (=C)	126,2	C5
108,5 (=C-H)	108,9	C7'
114,3 (=C-H)	114,3	C5', C3'
125,5 (=C)	125,6	C1'
131,1 (=C-H)	131,1	C2', C6'
159,4 (C-O)	159,5	C4'
158,3 (C=O)	155,8	C2
173,9 (C=O)	165,7	C4

Spektrum HR-TOF-MS-ES⁻ [M-H]⁻ pada senyawa **3** (Gambar 4) dihasilkan, adanya puncak ion molekul m/z 217,0609. Hal ini menunjukkan kesesuaian data dari literatur berat molekul dari senyawa **3** yaitu sebesar 218 g/mol. Jumlah satu hidrogen akan berkurang dari senyawa **3** disebabkan karena pada prinsip pengukurannya dilakukan penembakan *electron spray* (ES⁻) menggunakan ion negatif, sehingga puncak ion molekulnya muncul pada m/z 217,0609 yang merupakan ion molekul negatif dari senyawa **3** yang kehilangan satu proton pada posisi N-3. Oleh karena itu rumus molekulnya menjadi $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ dengan DBE 8,5. Ion molekul teoritis yaitu m/z 217, 0613 sehingga selisih senyawa yang disintesis dengan teoritis yaitu 0,0004 yang artinya senyawa **3** memiliki struktur yang sama dengan literatur,

Gambar 5 dan 6 menunjukkan spektra ^1H dan ^{13}C NMR dari senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin **3**. Hasil dari spektra ini cukup menunjukkan karakteristik dari senyawa **3**, sehingga dapat membantu mengidentifikasi senyawa dasar dari turunan 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin **3**.

KESIMPULAN

Senyawa 5-(4'-metoksibenzal)hidantoin **3** dapat disintesis dengan reaksi kondensasi antara hidantoin **1** dan 4-metoksibenzaldehid **2** dengan katalis ammonium asetat dalam asam asetat glasial yang menghasilkan produk kristal berwarna kuning dengan rendemen 88%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Yana Maulana Syah dan Dr. Elvira dari Departemen Kimia ITB untuk pengukuran NMR dan MS spektroskopi. Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis FMIPA Unpad untuk pengukuran spektroskopi IR.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S.K., Etoga, J.L.G., Patel, S.A., Bridges, R.J. & Thompson, C.M. (2011). Use of the hydantoin isostere to produce inhibitors showing selectivity toward the vesicular glutamate transporter versus the obligate exchange transporter system xc. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **21**(14): 4358-4362.
- Andini, A. (2017). Sintesis 5-(4'-Metoksibenzilidena)imidazolidina-2,4-dion. Skripsi. Universitas Padjadjaran. Jatinangor.
- Bharucha, K.R., Adjukovic, Djorje, Pavlanis, Vytautas, Shrenk, & Heinrich, M. (1977) Antiviral 5-(substituted benzal) hidantoin. U. S. Pat. (1933), 1-4.
- Carmi, C., Cavazzoni, A., Zuliani, V., Lodola, A., Bordini, F., Plazzi, P.V., Alfieri, R.R., Petronini, P.G. & Mor, M. (2006). 5-Benzylidenehydantoins as new EGFR inhibitors with antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **16**(15): 4021-4025.
- Comber, R.N., Reynolds, R.C., Friedrich, J.D., Manguikian, R.A., Buckheit Jr, R.W., Truss, J.W., Shannon, W.M. & Secrist III, J.A. (1992). 5, 5-disubstituted hydantoins: syntheses and anti-HIV activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **35**(19): 3567-3572.
- Crowell, T.I. & Ramirez, F.A. (1951). Kinetics of the Ammonium Acetate-Catalyzed Condensation of Vanillin and Nitromethane. *Journal of the American Chemical Society*. **73**(5): 2268-2270.
- Ha, Y.M., Kim, J.A., Park, Y.J., Park, D., Kim, J.M., Chung, K.W., Lee, E.K., Park, J.Y., Lee, J.Y., Lee, H.J. & Yoon, J.H. (2011). Analogs of 5-(substituted benzylidene) hydantoin as inhibitors of tyrosinase and melanin formation.

- Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. **1810(6)**: 612-619.
- Hassell, T.M., Dudley, K.H., Hirsch, P.F., Hutchens, L.H., Johnston, M.C. & Moriarty, J.D. (1979). Summary of an international symposium on phenytoin-induced teratology and gingival pathology. *The Journal of the American Dental Association*. **99(4)**: 652-655.
- Hidayat, I.W., Bhadbhade, M. & Read, R.W. (2015). A study of the microwave-accelerated condensation of substituted benzaldehydes with 3-substituted hydantoins and the unexpected interception of alcohol products. *Procedia Chemistry*. **17**: 75-83.
- 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.
- Kanakaraju, S., Prasanna, B., Basavoju, S. & Chandramouli, G.V.P. (2017). Ammonium acetate catalyzed an efficient one-pot three component synthesis of pyrano [3, 2-c] chromene derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **10**: S2705-S2713.
- Kieć-Kononowicz, K. & Szymańska, E. (2002). Antimycobacterial activity of 5-arylidene derivatives of hydantoin. *Il Farmaco*. **57(11)**: 909-916.
- Konnert, L., Lamaty, F., Martinez, J. & Colacino, E., (2017). Recent advances in the synthesis of hydantoins: the state of the art of a valuable scaffold. *Chemical Reviews*. **117(23)**: 13757-13809.
- Marton, J., Enisz, J., Hosztafi, S. & Timar, T. (1993). Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoins and their 2-thio analogs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **41(1)**: 148-152.
- Marton, J., Enisz, J., Hosztafi, S. & Timar, T. (1993). Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoins and their 2-thio analogs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **41(1)**: 148-152.
- Mehta, N.B., Diuguid, C.A.R. & Soroko, F.E. (1981). Potential anticonvulsants. 1. 5-Benzylhydantoins. *Journal of Medicinal Chemistry*. **24(4)**: 465-468.
- Meyers, M.J., Anderson, E.J., McNitt, S.A., Krenning, T.M., Singh, M., Xu, J., Zeng, W., Qin, L., Xu, W., Zhao, S. & Qin, L. (2015). Evaluation of spiropiperidine hydantoins as a novel class of antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **23(16)**: 5144-5150.
- Meyers, M.J., Tortorella, M.D., Xu, J., Qin, L., He, Z., Lang, X., Zeng, W., Xu, W., Qin, L., Prinsen, M.J. & Sverdrup, F.M. (2014). Evaluation of aminohydantoins as a novel class of antimalarial agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **5(1)**: 89-93.
- Perry, T.L. (1998). Isolation and Lead Optimization of Natural Sunscreens from the Marine Sponge *Laxosubrites sp.* PhD Thesis. The University of Mississippi. Mississippi.
- Rajic, Z., Zorc, B., Raic-Malic, S., Ester, K., Kralj, M., Pavelic, K., Balzarini, J., De Clercq, E. & Mintas, M. (2006). Hydantoin derivatives of L- and D-amino acids: synthesis and evaluation of their antiviral and antitumoral activity. *Molecules*. **11(11)**: 837-848.
- Supratman, U. (2010). Elusidasi Struktur Senyawa Organik: Metode Spektroskopi untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik. Widya Padjadjaran. Bandung.
- Wang, R.B., Zhou, W., Meng, Q.Q., Zhang, X., Ding, J., Xu, Y., Song, H.L., Yang, K., Cui, J.H. & Li, S.S. (2014). Design, synthesis, and biological evaluation of shikonin and alkannin derivatives as potential anticancer agents via a prodrug approach. *ChemMedChem*. **9(12)**: 2798-2808.