

## PENGARUH ISOMERISASI OKSEPIN-EPOKSIDA PADA PEMBENTUKAN METABOLIT AKTIF HIDROKARBON AROMATIK POLISIKLIK SUKU RENDAH

(Effect of Oxepin-Epoxyde Isomerization on The Formation of Active Metabolites of Low Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs))

Theresia Sita Kusuma, Emdeniz, Hamzar Suyani

Laboratorium Kimia Komputasi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Andalas, Padang  
25163

### ABSTRACT

A computational work had been conducted to examine the effect of oxepin-epoxide isomerization on the formation of active metabolites of low polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). The PAHs studied were benzene, naphthalene, anthracene and phenanthrene. Calzaferri methods, running on IBM-PC compatible microprocessor AMD K5 PR 133 speed 133 MHz memory 16 MB, had been used to optimize the PAHs and their respective metabolites (oxepin and epoxides) with sensitivity of 0.006 eV.

Result of the calculations indicated that, most of the PAH epoxides were not stable. When epoxide ring were C<sub>2</sub>-O-C<sub>3</sub> or C<sub>1</sub>-O-C<sub>2</sub>, they were isomerized to oxepins or hydroxy compounds, respectively. Breaking the second C-O bond of a hydroxy compound would produce an active metabolite, a carbonium ion. Usually a K-region epoxide was stable.

When this part and another part of the researches were combined, some conclusions could be drawn *i.e.* low PAHs would produce several active metabolites such as epoxides, carbonium ions, radical cations and semiquinon radical anions.

### PENDAHULUAN

Hidrokarbon aromatik polisiklik (HKAP) terdapat diudara, didalam makanan yang dimakan, didalam air yang diminum. Didalam tubuh HKAP yang planar ini dimetaboliskan menjadi metabolit aktif seperti epoksida, diolepoksida, radikal kation, radikal anion semikuinon, ion karbonium dan metabolit tidak aktif seperti hidrokuinon. Pembentukan metabolit aktif umumnya melibatkan reaksi oksidasi dan reduksi. Kemudahan reaksi oksidasi/reduksi terjadi dapat dikorelasikan dengan E<sub>HOMO</sub> senyawa bersangkutan. Menurut Harvey<sup>1</sup> epoksida dapat diubah menjadi ion karbonium. Selanjutnya ion karbonium berikatan dengan DNA. Tapi tidak semua epoksida dapat berubah menjadi ion karbonium yang toksik. Boyd dan Stubbs<sup>2</sup> menggunakan metoda

perturbasi meramalkan sebahagian epoksida HKAP yang tidak stabil bertautomerisasi menjadi oksepin. Lainnya berada dalam kesetimbangan dengan fenol. Dengan berkembangnya teknik komputasi, van Bladeren *et al*<sup>3</sup> meramalkan memang aren oksida bertautomerisasi dengan oksepin. Umumnya aren oksida dari 'non K-region' dapat bertautomerisasi menjadi fenol. Zheng dan Hammock<sup>4</sup> mendapatkan naftalen oksida mengalami penataan ulang membentuk 1-naftol, yang selanjutnya dihidroksilasi menghasilkan 1,2- dan 1,4-dihidroksi-naftalen. Pye *et al*<sup>5</sup> meramalkan benz-epoksida mempunyai panas pembentukan 7 kJ/mol lebih rendah dari oksepin. Lindstrom *et al*<sup>6</sup> menduga benz-oksida berada dalam

keadaan setimbang dengan oksepin. Meskipun demikian, benz-oksida ini membentuk *adduct* dengan hemoglobin dan albumin. Jadi timbul pertanyaan epoksida yang mana yang akan membentuk ion karbonium, epoksida yang stabil, atau yang tidak stabil yang berada dalam keadaan setimbang dengan oksepin.

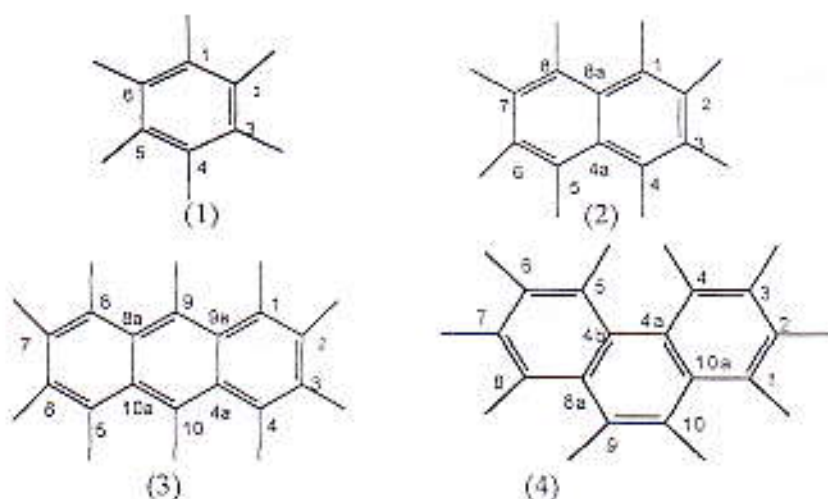
Pada penelitian terdahulu<sup>7</sup> dengan menggunakan program Calzaferri<sup>8</sup> telah didapatkan HKAP suku rendah dapat membentuk metabolit aktif radikal kation dan anion semikuinon. Dalam penelitian ini geometri HKAP dan metabolitnya (epoksida dan oksepin) juga ditentukan dengan metoda Calzaferri. Metoda ini merupakan modifikasi dari metoda *Extended Huckel Molecular Orbital* dari Hoffmann yang diolah menggunakan komputer IBM-PC kompatibel dengan mikroprosesor AMD K5 PR133, kecepatan 133 MHz dan memori 16 MB.

HKAP induk yang dipelajari ialah benzen, naftalen, antrasen dan fenantren (Gambar 1). Untuk setiap HKAP, kecuali trifenilen, dibuat model metabolit epoksida dan oksepinnya (sebanyak mungkin). Untuk benzen juga dibuat senyawa fenolnya. Selanjutnya baik HKAP maupun metabolitnya dioptimasi dengan ketelitian  $E_T$  (energi total yang dipunyai molekul) maksimal 0,006 eV. Disamping itu juga ditentukan  $E_{HOMO}$  (energi yang dipunyai orbital molekul tertinggi yang masih berisi elektron) yang sebanding dengan kemudahan HKAP mengalami reaksi oksidasi, serta geometri

(panjang ikatan, sudut ikatan) molekulnya. Dari hasil komputasi dan hasil penelitian laboratorium (literatur) ditentukan kestabilan metabolit epoksida dan oksepin yang bersesuaian. Dengan kata lain diramalkan bila oksigen berikatan dengan atom karbon dari HKAP induk pada posisi tertentu apakah akan stabil sebagai epoksida, atau berisomerisasi menjadi oksepin.

### METODOLOGI PENELITIAN

Masing-masing HKAP (molekul induk) dan metabolit-metabolitnya dioptimasi dengan menggunakan metoda Calzaferri. Masukan yang dibutuhkan metoda Calzaferri adalah koordinat atom-atom (penyusun molekul) dan parameter masing-masing atom. Parameter itu adalah jumlah elektron valensi masing-masing atom, jenis orbital yang ditempati elektron-elektron valensi tersebut, energi ionisasi orbital itu dan orbital eksponennya. Semua parameter sudah tersedia dalam program. Disamping itu panjang ikatan dalam molekul juga dikontrol oleh nilai parameter  $1+k$ . *Default value* nilai  $(1+k)$  ialah 2,00. Keterangan rinci dari metoda Calzaferri dipaparkan oleh Zhao<sup>9</sup> atau dapat dilihat pada QCMP 116<sup>8</sup>.



Gambar 1. HKAP induk yang diamati dalam penelitian ini.  
 (1) benzen, (2) naftalen, (3) antrasen, (4) fenantren

Luaran program yang digunakan dalam penelitian ini adalah energi total molekul ( $E_T$ ),  $E_{HOMO}$ , *distance matrix* (untuk mengetahui jarak antar atom). Optimasi dilakukan secara *multiple optimization* manual dan dengan ketelitian 0,006 eV. Artinya : (1) optimasi suatu molekul dikatakan selesai bila  $\Delta E$  dari dua set optimasi berurutan < 0,006 eV. Disini  $\Delta E$  adalah perbedaan  $E_T$  molekul yang diperoleh dari dua set tersebut. (2) data panjang ikatan dan sudut ikatan yang diperoleh dari set terakhir tidak berbeda banyak dengan data pembanding. Untuk molekul yang mempunyai data pembanding dipakai ketentuan (1) dan (2). Untuk molekul yang diamati tidak mempunyai data pembanding digunakan ketentuan (1) saja. Hasil optimasi dianalisis lebih lanjut antara lain menentukan sudut ikatan (dari data panjang ikatan) dan kestabilan molekul (dari data  $E_T$ ). Khusus untuk epoksida dan oksepin (yang saling berisomerisasi) ditentukan  $\Delta E_{\infty}$ . Disini;  $\Delta E_{\infty} = E_T$  (epoksida) -  $E_T$  (oksepin). Selanjutnya dicoba mencari hubungan antara kestabilan epoksida dan oksepin dengan kemungkinan terbentuknya ion karbonium.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

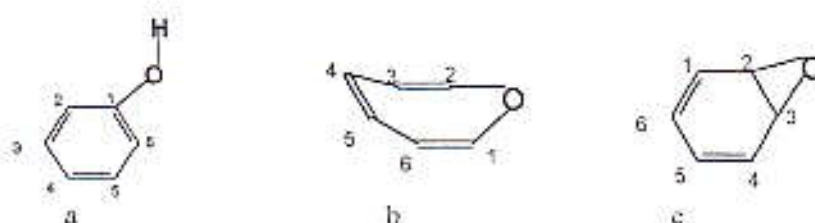
Berbeda dengan penelitian terdahulu<sup>7</sup>, pada penelitian ini parameter atom penyusun molekul tidak seluruhnya diambil dari program. Sebahagian ditentukan sendiri sehingga struktur optimal suatu molekul mendekati struktur yang diperoleh dari data laboratorium atau data komputasi dengan metoda lain. Khusus untuk molekul induk, perubahan parameter dibuat sedemikian rupa sehingga untuk setiap molekul induk (benzen, naftalen, antrasen dan fenantren) nilai  $(\sum \Delta l / \sum \text{ikatan}) < 0,012 \text{ \AA}^{\circ}$  dan  $\Delta E < 0,006 \text{ \AA}^{\circ}$ .  $\Delta l$  adalah  $|l_{\text{exp}} - l_k|$ .  $l_{\text{exp}}$  adalah panjang ikatan menurut percobaan laboratorium,  $l_k$  adalah panjang ikatan menurut komputasi dengan metoda Calzaferri.  $\sum \text{ikatan}$  adalah jumlah ikatan dalam molekul. Disini ikatan C-H dan sudut ikatan tidak diikutsertakan karena tidak ada data pembandingnya. Tabel 1 memperlihatkan parameter C, O dan H yang paling cocok untuk mendapatkan struktur induk yang optimal. Pemilihan parameter yang cocok ini berdasarkan kecocokan struktur molekul-molekul ini pada hasil yang dikemukakan oleh Harvey<sup>1</sup> dan Martin *et al*<sup>10</sup>.

Tabel 1. Parameter C, H dan O yang digunakan pada penelitian ini

Atom	$\xi_{1s}$	IP <sub>1s</sub>	$\xi_{2s}$	IP <sub>2s</sub>	$\xi_{2p}$	IP <sub>2p</sub>
H	1,1800	-13,60				
C			1,6900	-21,40	1,6900	-11,40
O fenol			2,2750	-32,30	2,2750	-14,80
O oksepin			2,2750	-32,30	2,2750	-14,80
O epoksida			2,2750	-32,30	2,2750	-13,00
H fenol	1,1800	-12,00				

Keterangan: IP = energi ionisasi orbital, dalam eV.

$\xi$  = orbital eksponen atom.



Gambar 2. Penomoran atom-atom pada: a. fenol, b. benz-oksepin, c. benz-epoksida. (atom H tidak digambarkan)

Pada  $C_6H_6O$  ini dilakukan optimasi 3 dimensi. Pada optimasi ini digunakan ketentuan  $\Delta E \leq 0,001 \text{ eV}$ ,  $\Delta l \leq 0,008 \text{ \AA}$  dan  $|\Delta \text{sudut}| \leq 5^\circ$ . Hal ini disebabkan karena molekul-molekul ini relatif kecil dibanding molekul induk seperti naftalen, antrasen dan fenantren. Hasil optimasi memperlihatkan fenol itu planar, sebab semua atom C mempunyai hibrida  $sp^2$  (planar). Posisi OH juga planar. Oksepin dan epoksida non planar,

sebab adanya atom C dengan hibrida  $sp^3$ . Hasil optimasi memperlihatkan pada epoksida cincin benzen sedikit planar, tetapi atom oksigen berada diluar bidang cincin. Oksepin yang non planar itu berbentuk biduk (Gambar 2). Hal ini juga sesuai dengan yang dikemukakan Pye *et al*<sup>5</sup>. Data panjang ikatan dan sudut ikatan benz-oksepin, benz-epoksida dan fenol dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Panjang ikatan ( $\text{\AA}$ ) dan sudut ikatan (derajat) pada fenol, benz-oksepin dan benz-epoksida menurut metoda Calzaferri dan ab initio / eksperimen.

Senyawa	Parameter	Ab initio/eksperimen	Calzaferri
Fenol ((-80,33100)) [-12,57706]	Panjang ikatan		
	C-C	1,399(3) *	1,3931-1,4069
	C-O	1,381(4)	1,3810
	O-H	0,958(3)	0,9770
	C-H	-	1,080-1,085
	Sudut ikatan		
	$C_1-O-H$	106,4(17)	109,55
Benz-oksepin ((-80,09452)) [-11,90968]	Panjang ikatan		
	$C_1-O$	1,3959 **	1,3984
	$C_1-C_6$	1,3488	1,3409
	$C_3-C_4$	1,4465	1,4525
	$C_4-C_5$	1,3637	1,3632
	Sudut ikatan		
	$C_1-O-C_2$	107,24	106,32
	$C_2-C_1-O$	36,38	36,84
	$C_6-C_1-O$	121,34	116,94
	$C_6-C_1-C_2$	105,85	104,69
$C_6-C_5-C_4$	124,07	122,37	
Benz-epoksida	Panjang ikatan		
	$C_1-C_6-C_5$	123,84	123,50

((-80,11893) [-12,52095])	C <sub>2</sub> -O	1,4423 **	1,4382
	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,5188	1,5179
	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1,4598	1,4520
	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1,3602	1,3633
	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,4443	1,4328
	Sudut ikatan		
	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	63,54	63,70
	O-C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	58,23	58,15
	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	117,14	117,39
	O-C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	116,58	111,85
	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	120,21	120,17
	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	121,42	121,41

Keterangan : \*) dari data Borisenko *et al*<sup>12</sup>, \*\*) dari data Pye *et al*<sup>5</sup>.  
 Nilai dalam ( ) adalah E<sub>T</sub> (dalam eV) menurut metoda Calzaferri.  
 Nilai dalam [ ] adalah E<sub>HOMO</sub> (dalam eV) menurut metoda Calzaferri.  
 Nilai dalam ( ) adalah deviasi. Penomoran sesuai dengan Gambar 2.

Urutan kestabilan isomer ini ialah fenol > benz-epoksida > benz-oksepin. Dari nilai E<sub>T</sub> dapat ditentukan epoksida lebih stabil 0,0244 eV/molekul atau 2,435 kJ/mol dibanding oksepin. Vogel dan Gunther (menggunakan teknik NMR/ UV yang distir oleh Pye *et al*<sup>5</sup>), mendapatkan benz-epoksida 7 kJ/mol lebih stabil dari pada benz-oksepin. Menurut Pye *et al*<sup>5</sup> (menggunakan metoda *ab initio*) perbedaan tersebut hanya sekitar 0,59 kJ/mol. Greenberg *et al*<sup>11</sup> mendapatkan nilai tersebut < 0,59 kJ/mol.

Diantara ketiga isomer C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O tersebut yang paling stabil ialah fenol. Data E<sub>T</sub> memperlihatkan epoksida maupun oksepin sukar sekali berisomerisasi menjadi fenol. Hal ini diperkuat lagi dari jarak O dengan H

terdekat pada epoksida 2,0784 Å<sup>o</sup> dan pada oksepin 2,0595 Å<sup>o</sup>. Dengan perkataan lain interaksi O dengan H sukar terjadi. Oleh sebab itu, pada HKAP dengan jumlah cincin > 1, hanya dibuat metabolit epoksida dan oksepin.

Selanjutnya untuk mengoptimasi senyawa epoksida dan oksepin dari senyawa induk lain, semua parameter C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O yang dimaksud digunakan, kemudian dilengkapi dengan parameter induk. Optimasi dihentikan bila ΔE = 0,006 eV (tidak ada data pembandingan). Hasil penelitian memperlihatkan semua oksepin tidak planar. Panjang ikatan C-O dan E<sub>T</sub> oksepin menurut metoda Calzaferri dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Kestabilan dan panjang ikatan C-O dan C-C pada beberapa senyawa oksepin menurut metoda Calzaferri.

Molekul induk	Posisi C-O-C	Panjang ikatan C-O (Å <sup>o</sup> )	Panjang ikatan C-C (Å <sup>o</sup> )	Energi HOMO (eV)	Energi total (eV)
Benzen	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,3984	2,2383	-11,90968	-80,09452
Naftalen	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	1,3904	2,2372	-12,08329	-123,54058
	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,2633	2,4284	-11,04743	-123,58076
		1,2592			
Antrasen	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	1,3815	2,2552	-12,02902	-165,66966
	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,2634	2,4328	-11,06814	-165,67798
		1,2644			

Fenantren	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	1,3943	2,1960	-11,86655	-165,36704
		1,3939			
	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,2618	2,4093	-11,01640	-165,40310
		1,2601			
	C <sub>3</sub> -O-C <sub>4</sub>	1,2590	2,4426	-11,01880	-165,43394
		1,2651			
	C <sub>9</sub> -O-C <sub>10</sub>	1,2583	2,3855	-11,05482	-166,02537
		1,2579			

Keterangan: Penomoran atom dalam molekul pada Gambar 1.

Disini muncul 2 jenis oksepin :

- Oksepin yang atom O nya mengikat C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (Gambar 1, Tabel 6). Oksepin golongan ini mempunyai panjang ikatan C-O sekitar 1,398 → 1,381 Å<sup>o</sup>, energi total lebih positif dibandingkan dengan isomer lainnya (molekul induk yang sama), E<sub>HOMO</sub> sekitar -11,86655 → -12,08329 eV.
- Oksepin yang mempunyai ikatan C-O sekitar 1,258 → 1,265 Å<sup>o</sup>. E<sub>HOMO</sub> > -11,86655 eV yaitu -11,01640 → -11,00681 eV.

Diramalkan, meskipun oksepin golongan (b) ini lebih stabil dari (a) dilihat dari energi total (E<sub>T</sub>) nya, tetapi karena panjang ikatan C-O sangat pendek maka sangat reaktif. Karena panjang ikatan keton sekitar 1,28 Å<sup>o</sup>, diduga dengan

adanya enzim tertentu oksepin ini akan berubah menjadi senyawa ortokuinon<sup>7</sup>. Menurut Bleasdale *et al*<sup>13</sup>, dengan adanya enzim P450-dependent monooxygenase benz-oksepin akan dioksidasi menjadi (z,z) muconaldehid. Kami berasumsi, ini terjadi karena ikatan C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> cukup panjang (>2,4 Å<sup>o</sup>) akan putus, sehingga terbentuk dua gugus keton.

Tabel 7 memperlihatkan optimasi senyawa epoksida dari induk naftalen, fenantren sukar dilakukan. Selama proses optimasi berlangsung, panjang ikatan C-O pada naftalen 2,3-epoksida terus berkurang sedangkan panjang ikatan C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> terus bertambah, dan akan melebihi panjang ikatan C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> pada oksepin (Tabel 6).

Tabel 7. Kestabilan beberapa epoksida dan panjang ikatan C-O dan C-C dalam cincin epoksida menurut metoda Calzaferri.

Molekul induk	Posisi C-O-C	Panjang ikatan C-O (Å)	Panjang ikatan C-C (Å)	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>T</sub> (eV)
Benzen	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,4382	1,5179	-12,52095	-80,11893
Naftalen	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	1,5124 2,2559	1,4562	-12,54408	-124,08030 *
	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	1,3035 1,3035	2,2804	-11,53710	-125,46180 *
Antrasen	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	-	-	-	- *
	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	-	-	-	- *
Fenantren	C <sub>9</sub> -O-C <sub>10</sub>	1,4688 1,4730	1,4566	-12,52796	-166,20755
	C <sub>2</sub> -O-C <sub>4</sub>	1,9255 1,4837	1,4906	-12,35453	-165,44848 *
	C <sub>1</sub> -O-C <sub>2</sub>	-	-	-	- *
	C <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub>	-	-	-	- *

Keterangan : \* berarti belum optimal, dan untuk nilai yang masih belum tercantam angkanya berarti proses optimasi belum selesai, nilai E<sub>T</sub>nya didapatkan kecil dari nilai E<sub>T</sub> oksepin yang bersesuaian, tetapi nilai Δ E toleransi ketelitian perhitungan masih >0,05 eV (yang diizinkan pada penelitian ini adalah < 0,006 eV), sehingga perlu dilanjutkan.  
Penomoran sesuai dengan Gambar 1.

Diasumsikan epoksida pada posisi simetris tidak mungkin terjadi. Pada posisi ini justru oksepin yang akan terbentuk. Menurut Boyd and Stubbs<sup>2</sup>, O yang mengikat atom C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> dari naftalen, antrasen dan fenantren stabil dalam bentuk oksepin. Pada naftalen 1,2-epoksida selama optimasi berlangsung panjang ikatan C-O bertambah secara tak simetris, sehingga C-O yang satu lebih panjang dari yang lain. Bersamaan dengan itu panjang ikatan C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> berkurang. Diramalkan salah satu ikatan C-O akan putus dan memungkinkan menghasilkan turunan fenol atau alkohol, atau akan diikuti oleh pemutusan C-O kedua sehingga terbentuk ion karbonium. Hal ini disebabkan karena ikatan C-O itu relatif panjang (pada naftalen mencapai 1,51 Å, Tabel 7). Menurut Boyd dan Stubbs<sup>2</sup> epoksida pada posisi 1,2 berada dalam keadaan

setimbang untuk berisomerisasi menjadi oksepin. Van Bladeren *et al*<sup>1</sup> mengemukakan bahwa epoksida cenderung berisomerisasi menjadi fenol. Dari naftalen 1,2-epoksida dan antrasen 1,2-epoksida akan terbentuk senyawa 1-hidroksinaftalen dan 1-hidroksiantrasen dalam jumlah lebih banyak dibanding isomernya 2-hidroksinaftalen dan 2-hidroksiantrasen. Pada fenantren 9,10-epoksida panjang ikatan C-O bertambah secara simetris selama proses optimasi berlangsung. Diperkirakan epoksida ini relatif stabil. Menurut Van Bladeren *et al*<sup>1</sup> epoksida ini terhidratasi menjadi dihidrodiol.

Dari Tabel 6 dan Tabel 7 dapat diramalkan bahwa oksigen yang terikat pada C<sub>2</sub> dan C<sub>3</sub> dari HKAP induk suku rendah cenderung membentuk oksepin yang stabil. Hal ini disebabkan karena pada posisi tersebut semua epoksida tidak

stabil. Oksigen terikat pada  $C_1$  dan  $C_2$  maka cenderung membentuk ion karbonium yang berasal dari pemutusan ikatan C-O dari epoksida bersesuaian. Benz-epoksida dan epoksida daerah K (pada fenantren,  $C_9$ -O- $C_{10}$ ) adalah senyawa yang stabil. Keduanya mempunyai nilai  $E_{HOMO}$  yang relatif sama. Dilihat dari  $E_T$  isomer-isomer pada fenantren dapat diramalkan penyerangan oksigen pada posisi  $C_9$ - $C_{10}$  menghasilkan epoksida,  $C_2$ - $C_3$  menghasilkan oksepin,  $C_1$ - $C_2$  menghasilkan ion karbonium, dan  $C_3$ - $C_4$  juga menghasilkan ion karbonium.

### KESIMPULAN

Epoksida (hasil oksidasi senyawa induk) adalah senyawa yang tidak stabil, kecuali benz-epoksida dan epoksida daerah K. Epoksida yang terletak pada posisi  $C_2$ - $C_3$  berisomerisasi menjadi oksepin, sehingga sifat toksiknya dapat ditawarkan. Sedangkan epoksida yang terikat pada posisi  $C_1$ - $C_2$  mempunyai potensi besar untuk membentuk ion karbonium (melalui bentuk transisi senyawa monohidroksi). Dalam penelitian ini sifat toksik belum dapat diramalkan sebab hal ini ditentukan oleh berbagai faktor, seperti faktor ruang, besar muatan ion karbonium, kecepatan gerak ion mencapai target. Meskipun pada benzen  $E_T$  (fenol) lebih negatif dari  $E_T$  (epoksida) proses isomerisasi epoksida  $\leftrightarrow$  fenol agak sukar terjadi. Hal ini disebabkan karena jarak O dengan H terdekat pada benz-epoksida cukup besar, yaitu  $2,0784 \text{ \AA}$ . Meskipun data monohidroksi dengan cincin induk  $\geq 2$  tidak diikutsertakan dalam pelaporan penelitian ini, tetapi sudah dapat diramalkan : epoksida bersesuaian juga tidak dapat berisomerisasi menjadi fenol. Kalau dilihat dari struktur HKAP induk, untuk jumlah cincin  $\geq 2$ , oksigen cenderung menyerang ikatan  $C_1$ - $C_2$  yang mempunyai ikatan  $\pi$  yang labil. Atau, potensi terbentuk ion karbonium lebih besar. Menurut Harvey<sup>1</sup>, ion karbonium hanya akan dihasilkan dari diol epoksida

teluk yang jumlah cincin induk empat atau lima.

Hasil penelitian ini bersama-sama dengan hasil penelitian terdahulu<sup>7</sup> diramalkan:

- benzen dapat membentuk epoksida, semikuinon radikal anion dan radikal kation.
- Naftalen menghasilkan ion karbonium, semikuinon radikal anion dan radikal kation.
- Antrasen dapat menghasilkan metabolit ion karbonium dan semikuinon radikal anion.
- Fenantren menghasilkan epoksida, ion karbonium dan semikuinon radikal anion.

Dalam usaha mencari korelasi antara struktur dan aktivitas hidrokarbon aromatik polisiklik perlu dipelajari lebih lanjut faktor-faktor yang mempengaruhi interaksi ion karbonium dengan DNA.

### Ucapan terima kasih:

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan dana penelitian No.:04/P2IPD/DPPM/VI/1999, sehingga penelitian ini dapat berlangsung.

### DAFTAR PUSTAKA

1. R. G. Harvey, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Chemistry and Carcinogenicity*, Cambridge University Press, Cambridge 1991.
2. D. R. Boyd and M. E. Stubbs, Arene Oxide-Oxepin Isomerization. Theoretical Predictions and Experimental Evidence. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 2554-2559.
3. P. J. Van Bladeren, K. P. Vyas, J. M. Sayer, D. E. Ryan, P. E. Thomas, W. Levin, and D. M. Jerina, Stereoselectivity of Cytochrome P-



- 450c in the Formation of Naphthalene and Anthracene 1,2-oxides, *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 8966-8973.
4. J. Zeng, and B. D. Hammock, Development of Polyclonal Antibodies for Detection of Protein Modification by 1,2-Naphtoquinone. *Chem. Res. Toxicol.* 1996, 9, 904-909.
  5. C. C. Pye, J. D. Xidos, R. A. Poirer, D. J. Burnell, Examination of Valence Tautomers Benzene Oxide and Oxepin and Two Derivate System by *ab Initio* Methods. *J. Phys. Chem.* 1997, 101, 3371-3376.
  6. A. B. Lindstrom, K. Y. O'Connell, S. Waidyamatha, T.A. McDonald, B. T. Golding and S. M. Rappaport, Formation of Hemoglobin and Albumin Adduct of Benzene Oxide in Mouse, Rat, and Human Blood. *Chem. Res. Toxicol.* 1998, 11, 302-310.
  7. T. S. Kusuma, Emdeniz, dan H. Suyani, *Mempelajari Mekanisme Reaksi Pembentukan Metabolit Hidrokarbon Aromatik Polisiklik*, Laporan Penelitian Dasar, DP3M Dikti, 1998.
  8. G. Calzaferri and M. Brandle, *Quantum Chemistry Program Exchange* (QCPE Program No. 116 ), Indiana University, Bloomington, Indiana 1993.
  9. X. Q. Zhao, PhD. Dissertation, University of Kentucky 1995.
  10. J. M. L. Martin, J. El-Yazal and J. P. Francois, Structure and Vibrational Spectrum of Some Polycyclic Aromatic Compounds Studied by Density Functional Theory : I. Naphthalene, Azulene, Phenanthrene, and Anthracene. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 15358-15367.
  11. A. Greenberg, C. W. Bock, P. George and J. Glusher, Energetic of the Metabolic Production of (E-E)-Muconaldehyde from Benzene via the Intermediates 2,3-epoxyoxepin: *Ab Initio* Molecular Orbital Calculations. *Chem. Res. Toxicol.* 1993, 6, 701-710.
  12. K. B. Borisenko, C. W. Bock and I. Hargittai, Molecular Geometry of Benzaldehyde and Salicyldehyde: A Gas-Phase Electron Diffraction and *Ab Initio* Molecular Orbital Investigation. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 7426-7434.
  13. C. Bleasdale, R. Cameron, C. Edwards, and B. T. Golding, Dimethyl dioxirane Converts Benzene oxide/oxepin into (z,z)-Muconaldehyde and Sym-oxepin oxide Modelling the Metabolism of Benzene and Its Photooxidative Degradation. *Chem. Res. Toxicol.* 1997, 10, 1314-1318.