



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

PAULO ROBERTO NUCCI JUNIOR

ESTUDOS ESTRUTURAIS DE DUAS 3 (FENOXIMETIL)-4-FENILBUT-
3-EN-ONAS E *DOCKING* NO FATOR LETAL (LF) DO *bacillus*
anthracis (ANTRAZ)



São Carlos
2014

Paulo Roberto Nucci Junior

**ESTUDOS ESTRUTURAIS DE DUAS 3 (FENOXIMETIL)-4-FENILBUT-
3-EN-ONAS E DOCKING NO FATOR LETAL (LF) DO *bacillus*
anthracis (ANTRAZ)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadores: Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector
Prof. Dr. Fernando M. Araújo-Moreira

**São Carlos
2014**

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar

N962ee

Nucci Junior, Paulo Roberto.

Estudos estruturais de duas 3 (Fenoximetil)-4-fenilbut-3-en-onas e *docking* no fator letal (LF) do *bacillus anthracis* (Antraz) / Paulo Roberto Nucci Junior. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
57 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

1. Biotecnologia. 2. Antraz. 3. Fator letal. 4. *Docking*. 5. Cadeia supramolecular. 6. Bioterrorismo. I. Título.

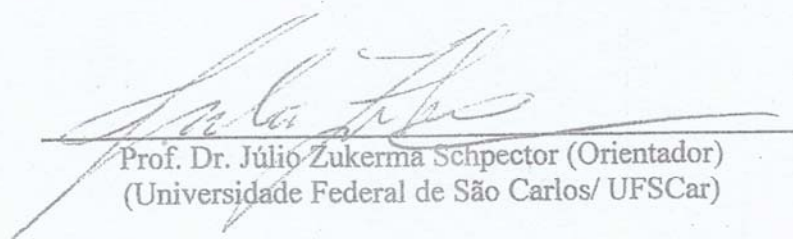
CDD: 660.6 (20^a)

ESTUDOS ESTRUTURAIS DE DUAS 3 (FENOXIMETIL)-4-FENILBUT-3-EN-ONAS E DOCKING NO FATOR LETAL (LF) DO *bacillus anthracis* (ANTRAZ)

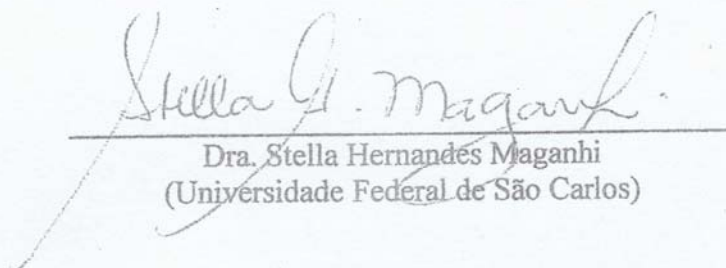
Dissertação de Mestrado submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovado em: 28/08/2014

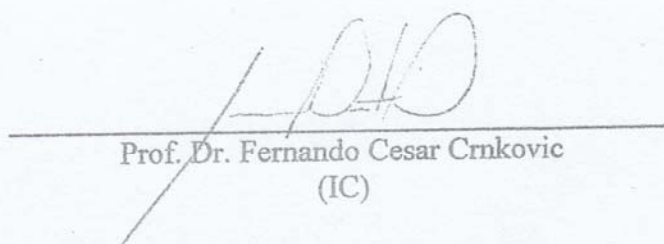
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Júlio Zukerma Schpector (Orientador)
(Universidade Federal de São Carlos/ UFSCar)



Dra. Stella Hernández Maganhi
(Universidade Federal de São Carlos)



Prof. Dr. Fernando Cesar Crnkovic
(IC)

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo Roberto Nucci e Sonia Gimenes Nucci, pelo carinho, educação e apoio para a realização desta conquista, à minha esposa Alessandra da Silva Nucci e a minha filha Evelin da Silva Nucci, que tanto amo e que sempre me apoiaram e me incentivaram a seguir em frente e foram essenciais como fonte de força e inspiração para que este trabalho se tornasse realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS por estar sempre ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos que, com seu conhecimento, fez possível a realização e apresentação, com seus ensinamentos e apoio durante o desenvolvimento do trabalho.

À Profa. Dra. Ignez Caracelli do grupo BioMat do Departamento de Física da Universidade Federal de São Carlos pela realização de parte do trabalho cristalográfico e ajuda com a realização do docking molecular.

À Dra. Stella H. Maganhi do grupo BioMat do Departamento de Física da Universidade Federal de São Carlos que não poupou esforços para a realização e discussão do docking molecular.

Ao Prof. Dr. José S. Moran do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP- por ter cedido as amostras utilizadas neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edward R.T. Tiekink do Department of Chemistry of the University of Malaya pela sua ajuda com a interpretação dos arranjos supramoleculares.

Ao Prof. Dr. Fernando Araújo-Moreira do grupo GMD do Departamento de Física da Universidade Federal de São Carlos pela oportunidade de ingressar no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e com seus ensinamentos, em todas as etapas do curso, forneceu valorosa orientação e incentivo para a concretização do trabalho.

Ao meu amigo Marcos Roberto Petrucelli, companheiro de estudos e que, desde o início, me ajudou e me incentivou a seguir em frente.

As pessoas com quem convivi durante este tempo, e que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso deste trabalho.

Nucci Jr., P.R. **Estudos estruturais de duas 3(fenoximetil)-4-fenilbut-3-en-onas e docking no fator letal (LF) do *bacillus anthracis* (ANTRAZ)**

RESUMO

Neste trabalho, as estruturas cristalinas dos dois 3(fenoximetil)-4-fenilbut-3-en-onas foram determinadas e as estruturas 3D resultantes foram utilizadas como entrada para estudos de docking no fator letal (LF) do *bacillus anthracis*. Os resultados foram comparados com os de um inibidor conhecido (3*E*)-3-(4-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona(1): a conformação ao redor da ligação dupla C=C[1,348 (2) Å] é *E*, com o grupo cetona quase co-planar [ângulo de torção C-C-C-C =7,2(2) °], mas o grupo fenila está torcido [C-C-C-C =160,93(17)°]. Os anéis aromáticos terminais estão quase perpendiculares entre eles [ângulo diedro =81,61(9)°], o que dá a molécula a forma de U. O empacotamento cristalino apresenta contatos benzeno-C-H...O (cetona) que levam a cadeias supramoleculares helicoidais ao longo do eixo *b*. Estas por sua vez estão ligadas através de interações π-π entre o benzeno e o anel fenila, [distância inter-centróide = 3,6648(14)Å], resultando na formação de uma camada supramolecular no plano *bc* (3*E*)-3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (2): a conformação em torno da ligação dupla C=C[1,345 (2) Å] é *E*, com a cetona quase coplanar [ângulo de torção C-C-C-C =9,5(2)°], juntamente com o anel de fenila [C-C-C-C =5,9(2)°]. Os anéis aromáticos estão quase perpendiculares entre si [ângulo diedro =86,66(7)°]. O grupo 4-nitro é aproximadamente coplanar ao anel benzeno ao qual está ligado [S-N-C-C =4,2(2) °], enquanto que o grupo na posição *orto* está torcido [S-N-C-C =138,28(13)°]. As moléculas se associam através de interações C-H...O, envolvendo ambos os átomos de O do grupo 2-nitro, de modo a formar uma cadeia supramolecular helicoidal ao longo da direção [010]. Interações nitro-nitro N...O [2,8461 (19)Å] unem as cadeias em camadas que se empilham ao longo da direção [001]. Os resultados do docking molecular, utilizando como alvo o fator letal (LF) de *bacillus anthracis*, mostram que tanto o Composto 1 como o 2, colocaram-se na mesma cavidade que o inibidor conhecido está localizado, e fazem a maior parte das interações que este último faz com os resíduos de aminoácidos, que são importantes para a atividade da enzima, de modo que também podem ser inibidores. Além disso, o Composto 1 adota uma pose mais próxima da do inibidor, ao passo que o Composto 2 está rodado de modo que uma interação importante é perdida, isso pode indicar, que este último, pode ser um inibidor menos eficaz do que o Composto 1.

Palavras-chave: Antraz, Fator Letal, docking, cadeia supramolecular.

Nucci Jr., P.R. **Structural studies of two 3(phenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-ones and docking in the lethal factor (LF) of *Bacillus anthracis* (ANTRAZ)**

ABSTRACT

In this work the crystal structures of two 3(phenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-ones were determined and the resulting 3D structures were used as input for docking studies in the lethal factor (LF) of *Bacillus anthracis*. The results were then compared with those of a known inhibitor, (3E)-3-(4-nitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one (1): the conformation about the C=C double bond [1.348 (2) Å] is E with the ketone group almost co-planar [C—C—C—C torsion angle = 7.2 (2)°] but the phenyl group twisted away [C—C—C—C = 160.93 (17)°]. The terminal aromatic rings are almost perpendicular to each other [dihedral angle = 81.61 (9)°] giving the molecule an overall U-shape. The crystal packing features benzene—C—H...O (aldehyde) contacts that lead to supramolecular helical chains along the b axis. These are connected by π — π interactions between benzene and phenyl rings [inter-centroid distance = 3.6648 (14) Å] resulting in the formation of a supramolecular layer in the bc plane. (3E)-3-(2,4-dinitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one (2): the conformation about the C=C double bond [1.345 (2) Å] is E, with the ketone moiety almost coplanar [C—C—C—C torsion angle = 9.5(2)°] along with the phenyl ring [C—C—C—C = 5.9 (2)°]. The aromatic rings are almost perpendicular to each other [dihedral angle = 86.66 (7)°]. The 4-nitro moiety is approximately coplanar with the benzene ring to which it is attached [O—N—C—C = 4.2 (2)°], whereas the one in the *ortho* position is twisted [O—N—C—C = 138.28 (13)°]. The molecules associate via C—H...O interactions, involving both O atoms from the 2-nitro group, to form a helical supramolecular chain along [010]. Nitro—nitro N...O interactions [2.8461 (19) Å] connect the chains into layers that stack along [001]. The docking results, using as a target the lethal factor (LF) of *Bacillus anthracis*, show that both Compound 1 and 2 located themselves in the same cavity where the known inhibitor is located, and making most of the interactions this last one does with the amino acid residues that are important for the enzyme activity, so that it can be postulated that they can be also inhibitors. Moreover, Compound 1 adopts a pose closer to that of the inhibitor whereas Compound 2 is rotated so that an important interaction is missed, this may indicate that this last one can be a less effective inhibitor than Compound 1.

Keywords: supramolecular chain, lethal factor, docking

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Esquema dos ligantes propostos como inibidores do fator letal.....	14
Figura 02 – Esquema das etapas para a determinação de estruturas cristalinas...	16
Figura 03 – Fluxograma de um algoritmo genético.....	22
Figura 04 – Esquema 2D do Composto 1.....	25
Figura 05 – Estrutura molecular do Composto 1.....	27
Figura 06 – Vista da cela unitária do Composto 1.....	30
Figura 07 – A interação π ... π do Composto 1.....	31
Figura 08 – Esquema 2D do Composto 2.....	32
Figura 09 – Estrutura molecular do Composto 2.....	34
Figura 10 – Cadeia helicoidal supramolecular do Composto 2.....	37
Figura 11 - Vista da cela unitária do Composto 2.....	38
Figura 12 – Estrutura da proteína 1yqy.....	40
Figura 13 – Orientações das interações do ligante cristalográfico.....	41
Figura 14 – Interações realizadas pelo íon zinco.....	42
Figura 15 – Poliedro de coordenação ao redor íon zinco.....	42
Figura 16 – O íon zinco nas estruturas 1j7n e 4dv8.....	43
Figura 17 – Interação entre o ligante cristalográfico e o resíduo Glu687.....	44
Figura 18 – Interação entre o ligante cristalográfico e Glu735 e Tyr 728	45
Figura 19 – Interação entre o ligante cristalográfico e o resíduo Hys686.....	45
Figura 20 – Composto 1 dentro da cavidade catalítica da protease.....	46
Figura 21 – Poliedro de coordenação ao redor íon zinco.....	47
Figura 22 – Interação entre o Composto 1 e o Glu687 e o íon zinco.....	47
Figura 23 – Interações do Composto 1 com resíduos do subsítio S1.....	48

Figura 24 – Composto 2 dentro da cavidade catalítica da protease.....	49
Figura 25 – Poliedro de coordenação ao redor íon zinco.....	49
Figura 26 – Interações do Composto 2 com resíduos do subsítio S3.....	50
Figura 27 – Sobreposição dos Compostos 1 (azul) e 2 (vermelho).....	51
Figura 28 – Comparação das interações dos Compostos.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Dados Cristalográficos e de refinamento do Composto 1.....	26
Tabela 02 - Distâncias e Ângulos de ligação para o Composto 1.....	28
Tabela 03 – Ângulos de torção para o Composto 1.....	29
Tabela 04 – Parâmetros geométricos da interação C-H...O no Composto 1.....	30
Tabela 05 - Dados Cristalográficos e de refinamento do Composto 2.....	33
Tabela 06 - Distâncias e Ângulos de ligação para o Composto 2.....	35
Tabela 07 – Ângulos de torção para o Composto 2.....	36
Tabela 08 – Parâmetros geométricos da interação C-H...O no Composto 2.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 O problema.....	12
1.2 Os Compostos estudados.....	13
1.3 Os métodos utilizados para os estudos.....	15
1.3.1 Difração de raio X, resolução e refinamento das estruturas.....	15
1.3.2 A análise supramolecular.....	19
1.3.3 Docking molecular.....	20
1.3.3.1 Planejamento do experimento in silico.....	23
2 ESTUDOS CRISTALOGRAFICOS	24
2.1 3-(4'-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-em-2-ona (Composto 1).....	25
2.2 3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (Composto 2).....	32
3 ESTUDOS DE DOCKING MOLECULAR	39
3.1 Escolha da proteína alvo do bacillus anthracis.....	39
3.2 Redocking.....	40
3.3 Análise das interações do ligante cristalográfico.....	41
3.4 Análise das interações do Composto 1.....	46
3.5 Análise das interações do Composto 2.....	48
4. CONCLUSÕES	51
4.1 Estudos cristalográficos.....	51
4.2 Estudos de docking.....	52
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
Anexos	57

1 INTRODUÇÃO

Os estudos sobre potenciais inibidores do fator letal do Antraz, apresentados neste trabalho, se inserem nas linhas de pesquisa tradicionais do Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular (LaCrEMM) do Departamento de Química da UFSCar e do Grupo de Física Teórica de Materiais e Biomoléculas (BioMat) do Departamento de Física da UFSCar, que são a determinação de estruturas cristalinas e moleculares por difração de raio X, análise das interações fracas, a sua influência na química supramolecular e na conformação das moléculas (ZUKERMAN-SCHPECTOR, *et al.* 2011, 2010, 2009; CARACELLI *et al.* 2011; MOTLEY *et al.* 2009; TIEKINK & ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2009, 2010; ELLIS *et al.* 2009) e o uso destes resultados como ponto de partida para a realização de estudos de docking molecular (CARACELLI *et al.* 2010; HOI-LING *et al.* 2010; STEFANI *et al.* 2012), ou seja do estudo *in silico* de complexos proteína-ligante.

Portanto, os objetivos foram determinar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos 3-(4'-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona e 3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona, analisar os empacotamentos cristalinos e realizar os estudos de docking no fator letal do antraz.

Os estudos das estruturas cristalinas e suas particularidades, conformações tridimensionais e empacotamento, e os resultados do docking molecular, poses e interações, constituem uma boa amostragem de problemas cristalográficos e de docking e, portanto, altamente formativos.

Neste capítulo é apresentado o problema, a origem dos compostos estudados, bem como um resumo dos métodos utilizados para a determinação das estruturas e os estudos de docking molecular.

No Capítulo 2 são descritas as estruturas cristalinas, moleculares e análise dos arranjos supramoleculares dos compostos.

No Capítulo 3 são mostrados os resultados dos estudos de docking molecular.

No Capítulo 4 estão as conclusões e perspectivas.

1.1 O problema

O *Bacillus anthracis* é o agente etiológico do antraz e foi desenvolvido como uma arma biológica principalmente por causa de uma combinação de durabilidade do esporo e a toxemia letal da fase vegetativa. Esta bactéria Gram-positiva forma esporos resistentes a condições ambientais adversas e pode sobreviver por décadas em pastos (FRIEDLANDER, 2000).

O antraz pode entrar no corpo humano através dos intestinos (ingestão), pulmões (inalação) e pele (cutânea) causando diferentes sintomas clínicos dependendo do local de entrada. Após a toxina entrar no corpo humano, os esporos germinam para bactérias e secretam uma toxina que causa edema local e no caso de infecções sistêmicas, causam colapso cardiovascular e morte.

Atualmente, existem apenas duas formas de tratar a contaminação com antraz: antibióticos e vacinas. De momento, há somente uma vacina disponível no mercado a chamada Anthrax Vaccine Adsorbed, comercializada sob a marca BioThrax™ da Emergent BioDefense Corporation. Mas há um problema, pois ainda depois de um tratamento bem sucedido com antibióticos e vacinação, as toxinas do antraz podem permanecer na corrente sanguínea e causar a morte. Nestas circunstâncias não há nenhuma opção terapêutica para combater a toxicidade devida a permanência do Fator Letal.

O Fator Letal (LF, pela sua sigla em inglês) é o principal fator de virulência do *Bacillus anthracis*, sendo uma toxina dependente de zinco, uma metaloprotease, e que como seu nome indica é letal para o hospedeiro pela destruição das células e afetando de modo irreversível o sistema circulatório. A inibição deste LF seria de extrema importância terapêutica, em combinação com um antibiótico, durante e imediatamente depois de uma infecção por antraz (SHOOP *et al.* 2005).

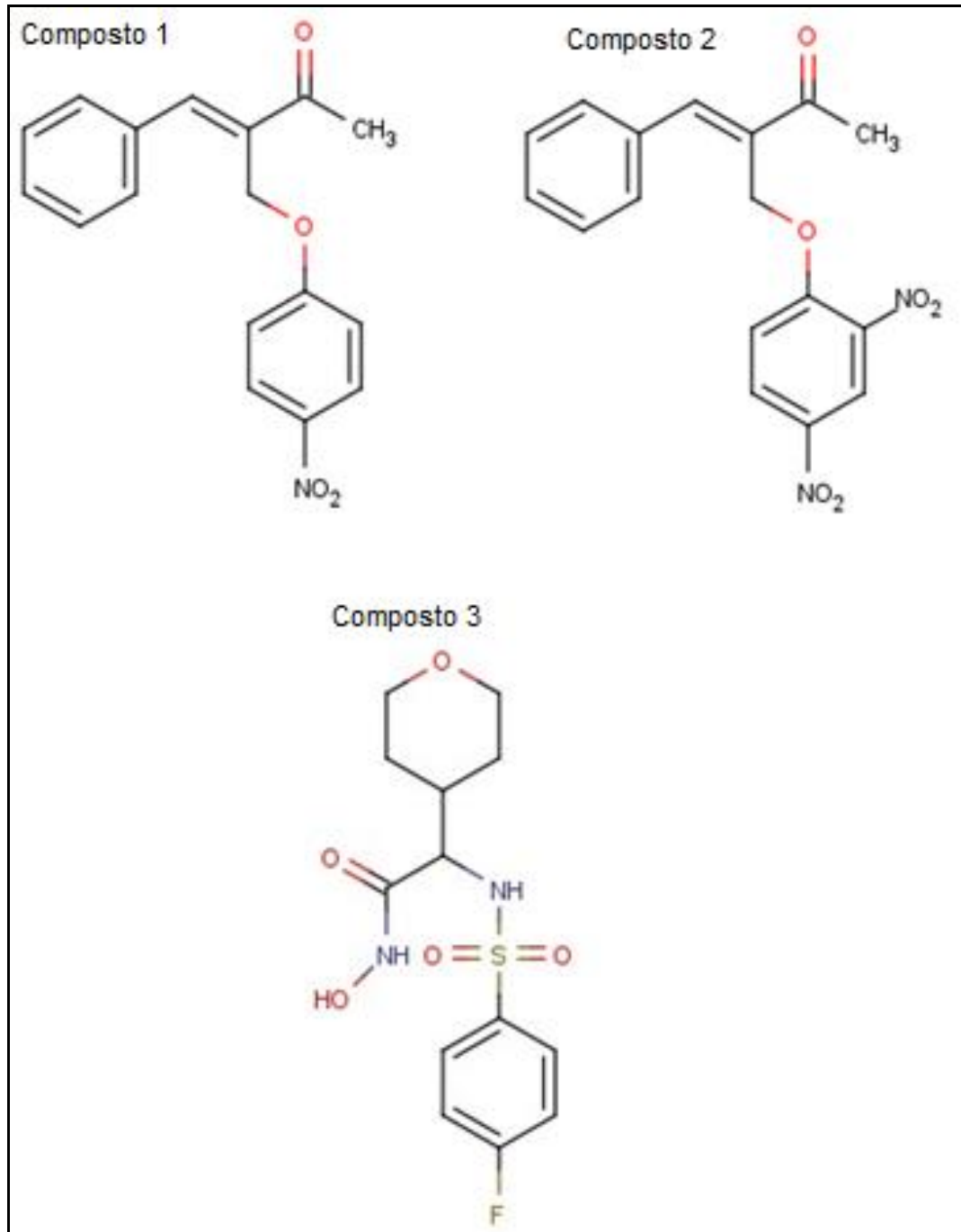
Classicamente, os trabalhos relacionados com problemas causados pelo Antraz se referem ao acidente ocorrido em 1979 em uma fábrica na cidade de Sverdlovsk (antiga União Soviética), onde esporos do *bacillus anthracis* foram dispersos na atmosfera, causando 79 casos de infecções e 68 mortes. Este episódio mostrou que os soviéticos tinham conseguido desenvolver uma forma de disseminar os esporos de *bacillus anthracis* por via aérea (MESELSON *et al.*, 1994).

Entretanto, um acidente deste tipo aconteceu recentemente. O governo dos EUA declarou, em 20 de junho de 2014, que 86 cientistas e funcionários foram possivelmente expostos à bactéria antraz devido a que os protocolos de segurança não foram seguidos (WWW.FOXNEWS.COM). Isto mostra que a pesquisa pela procura de inibidores segue sendo de fundamental importância.

1.2 Os Compostos estudados

Os compostos aqui estudados (Figura 1), 3-(4'-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (Composto 1) e 3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (Composto 2), foram sintetizados pelo grupo do Prof. José P. Moran do Instituto de Química da UNICAMP. A presença do grupo cetona e dois grupos fenila terminais atraiu a atenção pelo fato de um inibidor conhecido, (2R)-2-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil]amino}-N-hidroxi-2-tetrahidro-2H-piran-4-ilacetamida (Composto 3), possuir certa similaridade com estes compostos e por isso foram escolhidos para os estudos aqui apresentados.

Figura 01 – Esquema dos ligantes propostos como candidatos a inibidores do fator letal do Antraz: **Composto 1**: 3-(4'-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona, **Composto 2**: 3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona e o ligante cristalográfico: **Composto 3**: (2R)-2-[[4-fluoro-3-metilfenil]sulfonil] amino}- N-hidroxi-2-tetrahidro-2H-piran-4-ilacetamida.



Fonte: (Moran, P.J.S, 2014)

1.3 Os métodos utilizados para os estudos

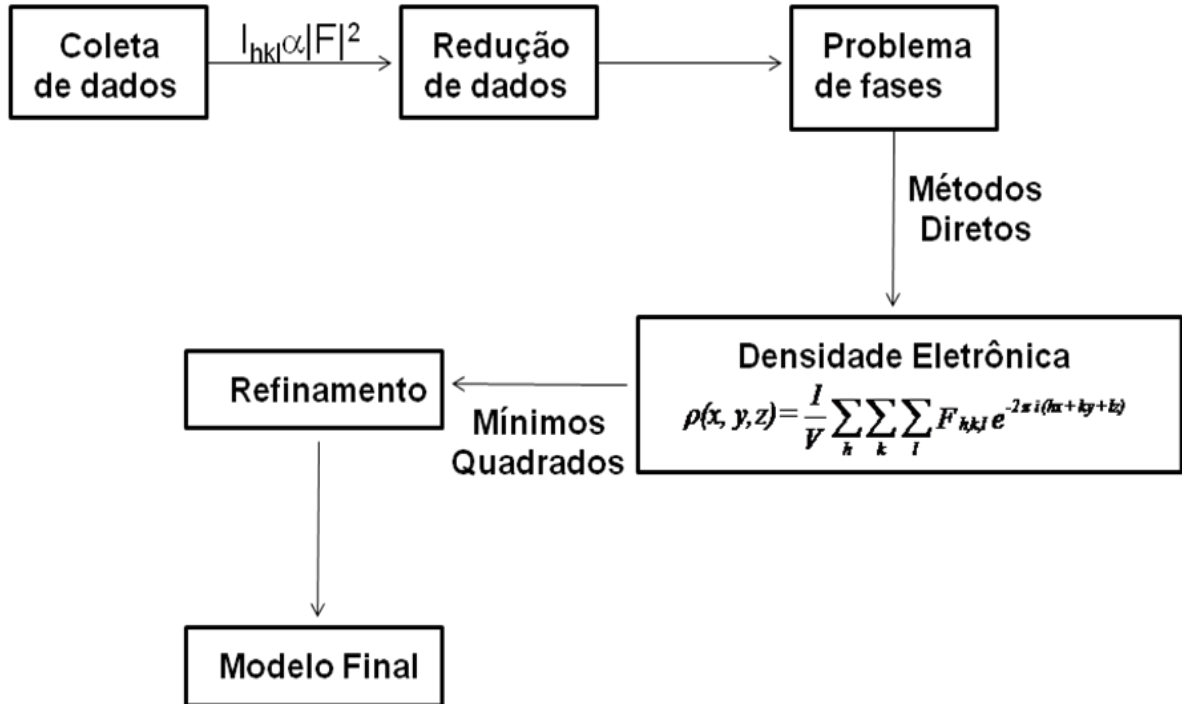
1.3.1 Difração de raios X, resolução e refinamento das estruturas

O objetivo primordial dos estudos por difração de raios X é a determinação de forma unívoca de estruturas cristalinas e moleculares tridimensionais. Esta ciência, conhecida como Cristalografia Estrutural, é possível estabelecer as posições relativas dos átomos que compõem uma molécula, bem como o arranjo destas dentro do cristal (GIACOVAZZO *et al.* 2002). Como corolário, é possível estudar os tipos de interações intermoleculares que permitem o arranjo cristalino. Em particular, este tipo de estudo forma o núcleo central de um ramo moderno da química conhecido como a Química Supramolecular (LEHN, 1990). Os conhecimentos advindos da Cristalografia Estrutural são fundamentais para o desenvolvimento de outras ciências, como a química orgânica, a química inorgânica, a biotecnologia, a ciência dos materiais entre outras.

A determinação da estrutura tridimensional por difração de raio X baseia-se na análise das posições e intensidades dos feixes difratados por um monocristal, e que depende da distribuição eletrônica, ou seja pelas posições dos diferentes átomos que compõem a molécula em estudo. Este trabalho compreende uma série de etapas que estão resumidas na Figura 02.

Uma das melhores e mais detalhada descrição de todas as etapas pode ser encontrada na Dissertação de Mestrado de Zukerman-Schpector (ZUKERMAN-SCHPECTOR, 1982), aqui vai ser apresentado um resumo das diferentes etapas.

Figura 02 - Esquema das etapas para a determinação de estruturas cristalinas por difração de raio x.



Fonte: (Zukerman-Schpector, 1982)

A primeira etapa é a chamada coleta de dados que significa medir a posição e a intensidade dos feixes de raios X difratados pela amostra. Estas medidas estão afetadas por uma série de fatores que devem ser corrigidos antes de proceder com os cálculos. Desta forma, partindo das intensidades medidas, I_{hkl} , obtemos os chamados Fatores de Estrutura ao quadrado, $|F(hkl)|^2$, que não são mais que as amplitudes dos feixes difratados corrigidas e elevadas ao quadrado, esta segunda etapa é conhecida como Redução dos Dados.

De posse dos Fatores de Estrutura é possível encontrar a distribuição eletrônica no cristal, já que é possível demonstrar que existe a seguinte relação:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{h,k,l} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)}$$

Entre os chamados fatores de estrutura, $F(hkl)$, que são obtidos a partir das intensidades medidas dos feixes difratados devidamente corrigidas, com a densidade eletrônica (ρ_{hkl}).

Entretanto como o que é medido é somente a intensidade dos feixes difratados e como:

$$I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2$$

E o Fator de Estrutura é uma quantidade complexa:

$$F(hkl) = |F(hkl)| e^{i\phi(hkl)}$$

Onde $\phi(hkl)$ é a fase associada ao fator de estrutura, que não é possível de medir, que será necessário determiná-la, e este é o problema central da cristalografia, que é conhecido como o problema das fases. Neste trabalho a resolução do problema das fases, terceira etapa do processo, foi feita utilizando os chamados “Métodos Diretos”. Estes métodos são chamados dessa forma por estarem baseados na obtenção de informação das fases diretamente das intensidades dos feixes difratados. São relações matemáticas e estatísticas que permitem reconhecer que existe informação sobre as fases nas intensidades medidas. Estes foram principalmente desenvolvidos por Jerome Karle e Herbert Hauptman, que ganharam o prêmio Nobel em química em 1985 (uma descrição detalhada destes métodos pode ser encontrada em ZUKERMAN-SCHPECTOR, 1982).

Estes métodos foram implementados em sofisticados códigos de resolução de estruturas, como o SHELXS desenvolvido por George Sheldrick (SHELDRICK, 1998), o SIR92 desenvolvido por Altomare e colaboradores (ALTOMARE *et al.* 1993) e que foram utilizados no desenvolvimento deste trabalho.

Uma vez resolvida a estrutura, ou seja, após a determinação da densidade eletrônica, que é a quarta etapa do esquema, este primeiro modelo aproximado deve ser refinado, isto significa que deve ser ajustado de forma que haja

a melhor coincidência entre as intensidades medidas e as calculadas a partir do modelo.

Os parâmetros estruturais que podem ser refinados são as coordenadas das posições atômicas e os parâmetros de deslocamento atômico, que de certa forma simulam a vibração dos átomos ao redor da sua posição de equilíbrio. Quanto melhor a quantidade e a qualidade dos dados coletados, mais parâmetros podem ser refinados. Isto porque o método de refinamento utilizado é o dos mínimos quadrados, que exigem uma sobre determinação do problema, ou seja, um elevado número de reflexões por parâmetro. Uma descrição detalhada pode ser encontrada no trabalho de SANTOS (1983). Esta etapa pode ser considerada concluída quando o melhor ajuste entre os fatores de estrutura experimentais e os obtidos com as fases calculadas atinge um mínimo e também a densidade eletrônica residual não tenha sentido químico. Para estes cálculos foi utilizado o método dos mínimos quadrados implementados no sistema SHELXL (SHELDRICK, 1998).

A qualidade do modelo final, última etapa do processo, é analisada mediante os chamados índices de discordância, que quantificam a diferença entre o modelo resultante após o refinamento e a molécula que deu lugar ao padrão de difração medido, ou seja, calcula a diferença entre os fatores de estrutura medidos e os calculados (ZUKERMAN-SCHPECTOR, 1982):

$$R1 = \frac{\sum (|F^{obs}| - |F^{calc}|)}{\sum (|F^{obs}|)}$$

$$R1w = \frac{\sum (| |F^{obs}|^2 - |F^{calc}|^2 |)^2}{\sum (|F^{calc}|)^2}$$

1.3.2 A análise supramolecular

Após a determinação e refinamento da estrutura deve ser realizada a análise das interações intermoleculares, ou seja, o estudo do arranjo supramolecular.

A análise das interações intermoleculares que deram origem à chamada química supramolecular, a química além da molécula estabelecida por Jean-Marie Lehn (LEHN, 1990), e à engenharia de cristais, nascida com o trabalho de Gerhardt M.J. Schmidt (SCHMIDT, 1971), são hoje as fronteiras da química e que vem sendo objeto de extensivos e destacados estudos desenvolvidos pelos grupos de pesquisa LaCrEMM e BioMat, da Universidade Federal de São Carlos, como descrito sucintamente a seguir.

Em primeiro lugar devem ser destacados os trabalhos seminais de Zukerman-Schpector e Haiduc (ZUKERMAN-SCHPECTOR & HAIDUC, 2001, 2002) nos quais pela primeira vez é descrita a interação do par isolado de elétrons de um átomo de Telúrio com anéis arila, como responsável pelo empacotamento cristalino, que até esse momento era atribuída simplesmente a interações de van der Waals. Este estudo foi estendido à interação de cátions com sistemas π -arila (TIEKINK & ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2009) e mais recentemente, a interação do par isolado de elétrons de Te(II) e Te(IV) com ditiolatos, onde há metaloaromaticidade (CARACELLI *et al.*, 2012, 2013). As interações com sistemas- π são de fundamental importância para a química teórica, para a engenharia de cristais e para a indústria farmacêutica e que é o tema de um livro (TIEKINK & ZUKERMAN-SCHPECTOR, organizadores, 2012).

Ainda mais, existe uma plêiade de interações intermoleculares além das descritas acima, dentre elas a clássica ligação de hidrogênio em todas suas variantes. Um exemplo interessante, e que vai aparecer nas estruturas cristalinas aqui estudadas, é o da ligação C-H \cdots O, que vem sendo discutida desde a época de PAULING (1960), e somente após mais de duas décadas TAYLOR e KENNARD (1982) publicaram evidências conclusivas sobre a existência da ligação C-H \cdots O em cristais. No trabalho de TAYLOR e KENNARD (1982) foram estabelecidos pela primeira vez parâmetros para a existência dessas ligações, sendo estes: distância

Doador – Aceptor (entre 3,0 e 4,0 Å); o ângulo entre Doador-Hidrogênio...Aceptor (entre 100 e 180°).

1.3.3 Docking molecular

Estes estudos, nos quais o BioMat é o pioneiro no Brasil, visam prever o modo e a energia de interação de um composto, quando este interage com uma bio-macromolécula, proteína ou DNA, e isto é fundamental para entender os mecanismos de ação e a possibilidade de desenhar novas estruturas com melhores propriedades (VERDONCK, 2003). Isto já mostra a enorme importância deste tipo de estudo para o desenvolvimento de novos e melhores medicamentos para os mais diversos usos (MAGANHI, 2009).

As informações estruturais obtidas dos estudos cristalográficos são utilizadas como ponto de partida para a construção dos complexos ligante-biomolécula modelados teoricamente e que vão auxiliar no esclarecimento do mecanismo molecular de reconhecimento, e podem indicar um caminho para a modificação da estrutura de um ligante para melhorar sua função biológica, ou quais as características necessárias para o desenho de novos compostos que aumentem ou inibam as funções da biomolécula (HOU, *et al.* 1999). Esta área de pesquisa tem se mostrado fundamental para a indústria farmacêutica (HARTSHORN, 2007).

O uso de dados estruturais dos compostos que serão estudados é a forma mais comum dos algoritmos de docking obter as coordenadas de entrada para os ligantes a serem testados, tanto para caracterizar um sítio de ligação, quanto para avaliar a qualidade do acoplamento (KRUMRINE *et al.* 2003).

Este tipo de estudo, feito com o uso de algum dos sistemas disponíveis para a realização do docking, exige que a avaliação dos resultados seja feita de forma muito criteriosa pelo pesquisador. Ou seja, os resultados devem ser cuidadosamente analisados, utilizando a visualização em tela gráfica, para determinar os tipos e qualidades das interações realizadas entre o ligante e a biomolécula. Esta é a etapa determinante do trabalho de docking e que implica na necessidade de conhecer profundamente as características da biomolécula e de todos os tipos de interações intermoleculares que podem ser encontrados. O ponto

fundamental e que deve ser ressaltado é que para este tipo de trabalho não existem programas.

O método de docking utilizado neste trabalho está baseado no Algoritmo Genético e que está implementado no sistema GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking; JONES *et al.*, 1995, 1997), que permite a flexibilização dos ligantes.

A estrutura básica de um Algoritmo Genético está representada na Figura 03. Neste sistema a forma de calcular o ajuste do ligante no sítio está baseada em quatro termos:

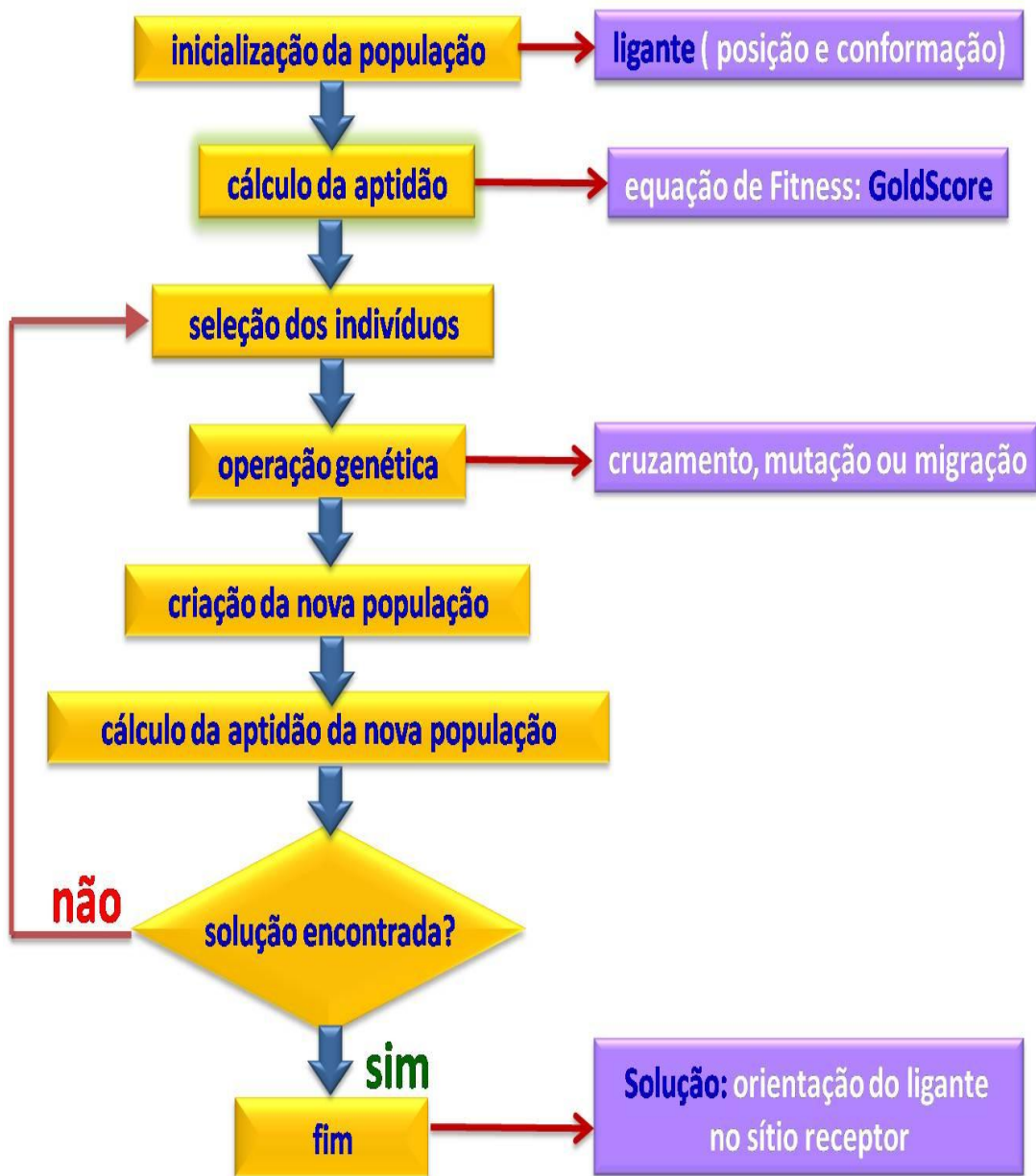
Função de Fitness = $S(\text{hb_ext}) + 1,3750 * S(\text{vdw_ext}) + S(\text{hb_int}) + S(\text{vdw_int})$ *

onde:

- *S(hb_ext): energia de ligação de hidrogênio entre do complexo proteína-ligante;*
- *S(vdw_ext): energia de van der Waals entre proteína-ligante;*
- *S(vdw_int): energia de van der Waals no ligante;*
- *S(hb_int): energia de ligação de hidrogênio intramolecular do ligante.*

O escore vdw_ext é multiplicado por um fator de 1,375 quando o escore total é calculado. Isto é uma correção empírica para induzir a proteína-ligante ao contato hidrofóbico. O resultado final é fornecido em kcal/mol (Annamala, *et al.* 2007).

Figura 03 - Fluxograma de um Algoritmo Genético



Fonte: (Maganhi, 2009).

1.3.3.1 Planejamento do experimento *in silico*

O trabalho de docking é dividido em várias etapas, descritas a seguir:

- a) Seleção da estrutura tridimensional da biomolécula receptora, que consiste na seleção da enzima e escolha do sítio de ligação. Esta molécula é selecionada dentre aquelas que possuem estrutura tridimensional determinada e que está disponível nos bancos de dados PDB (Protein Data Bank) e PDBSum.
- b) Seleção das estruturas tridimensionais dos ligantes a serem estudados. Neste caso utilizar-se-ão as obtidas por difração de raio X e descritas no Capítulo 2. Outras fontes de estruturas poderia ser CSD (Crystallographic Structure Database), que possui as estruturas tridimensionais de compostos orgânicos e metal-orgânicos e ainda em certos casos é necessária a modelagem destas estruturas quando da inexistência da sua estrutura tridimensional.
- c) Redocking: nesta etapa é realizada a reconstrução da estrutura cristalográfica para determinar as melhores condições de realizar os cálculos com as moléculas a serem estudadas e assim validar o procedimento.
- d) Realização do experimento de simulação computacional, o docking propriamente dito. Como já destacado na Seção 1.3.3, o sistema a ser utilizado é o GOLD que utiliza o Algoritmo Genético na busca das melhores poses, configurações do ligante e posição no sítio de ligação escolhido.
- e) Análise dos resultados dos cálculos em tela gráfica de forma a poder verificar a consistência dos resultados tanto no que se refere à existência de poses, conformação e posição do ligante, como dos tipos e qualidades das interações entre o ligante e o receptor.

2 ESTUDOS CRISTALOGRAFICOS

Como a parte experimental é comum a todas as estruturas, elas serão detalhadas na continuação.

As medidas dos feixes difratados foram feitas à temperatura ambiente, utilizando um difratômetro Enraf–Nonius Kappa-CCD, com radiação $K\alpha$ de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) monocromatizada, com cristal de grafite. Os dados das intensidades foram coletados usando o programa APEX2 (BRUKER, 2009) e reduzidas aos fatores de estrutura utilizando o sistema HKL-SCALEPACK (BRUKER, 2009).

As estruturas foram resolvidas por métodos diretos implementados em SIR92 (ALTOMARE *et al.*, 1993) e refinadas com matriz completa, com F^2 , utilizando SHELXL (SHELDRICK, 2008). O sistema integrado WinGX (FARRUGIA, 2012) foi utilizado para a realização dos cálculos geométricos e das interações secundárias. Os desenhos foram feitos utilizando ORTEP3 for Windows (FARRUGIA, 1997). Os desenhos bidimensionais foram feitos com Marvin Sketch (CHEMAXON, 2010) e os de empacotamento cristalino com DIAMOND (BRANDENBURG, 2006).

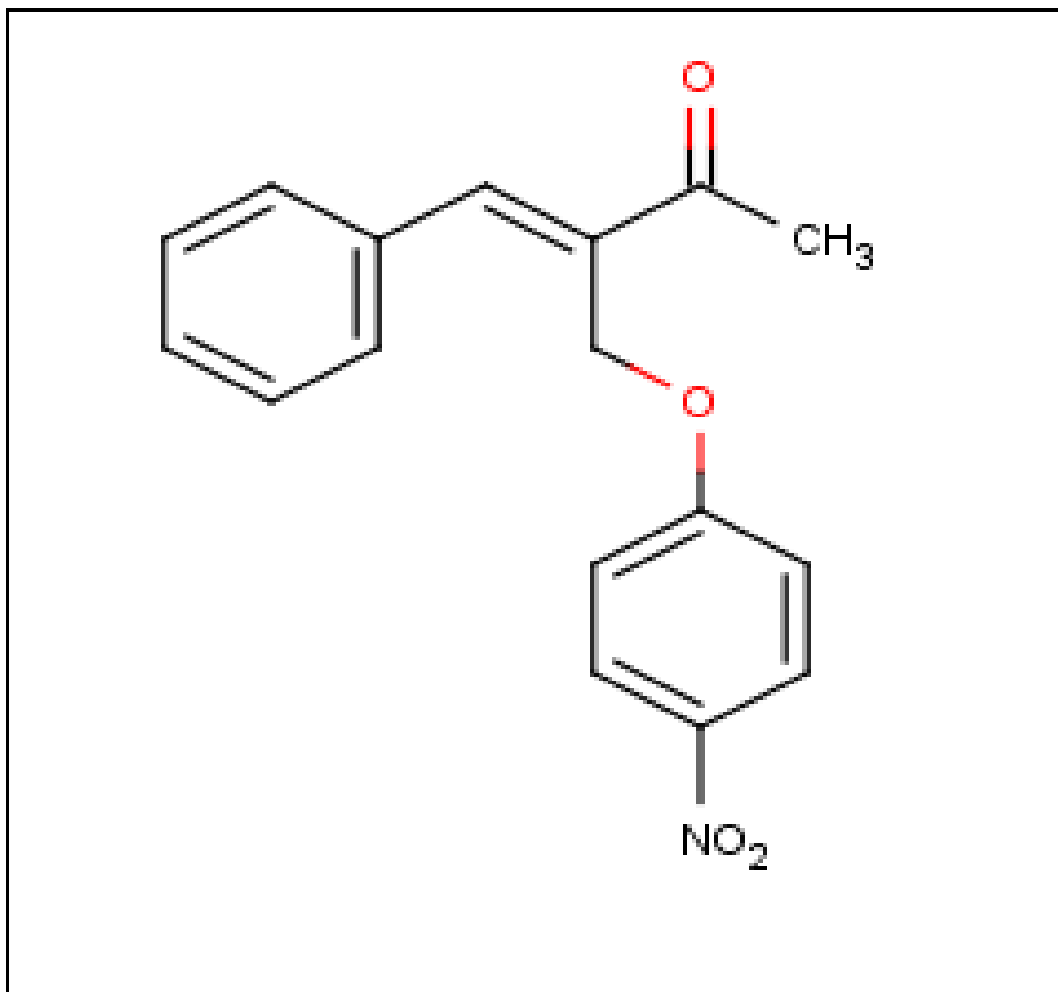
Os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinados ligados aos seus respectivos átomos de carbono ou oxigênio, com um fator de deslocamento atômico isotrópico igual a 1,2 (1,5 para H's metílicos) vezes o fator de deslocamento atômico equivalente do átomo a que estão ligados. Os resultados estruturais são apresentados a seguir:

2.1 3-(4'-nitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (Composto 1)

Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

O esquema 2D do composto 1 está representado na Figura 04 e os dados cristalográficos e de refinamento deste composto são apresentados na Tabela 01.

Figura 04 - Esquema 2D do composto 1.



Fonte: **Zukerman**-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

Tabela 01- Dados Cristalográficos e de refinamento do composto 01

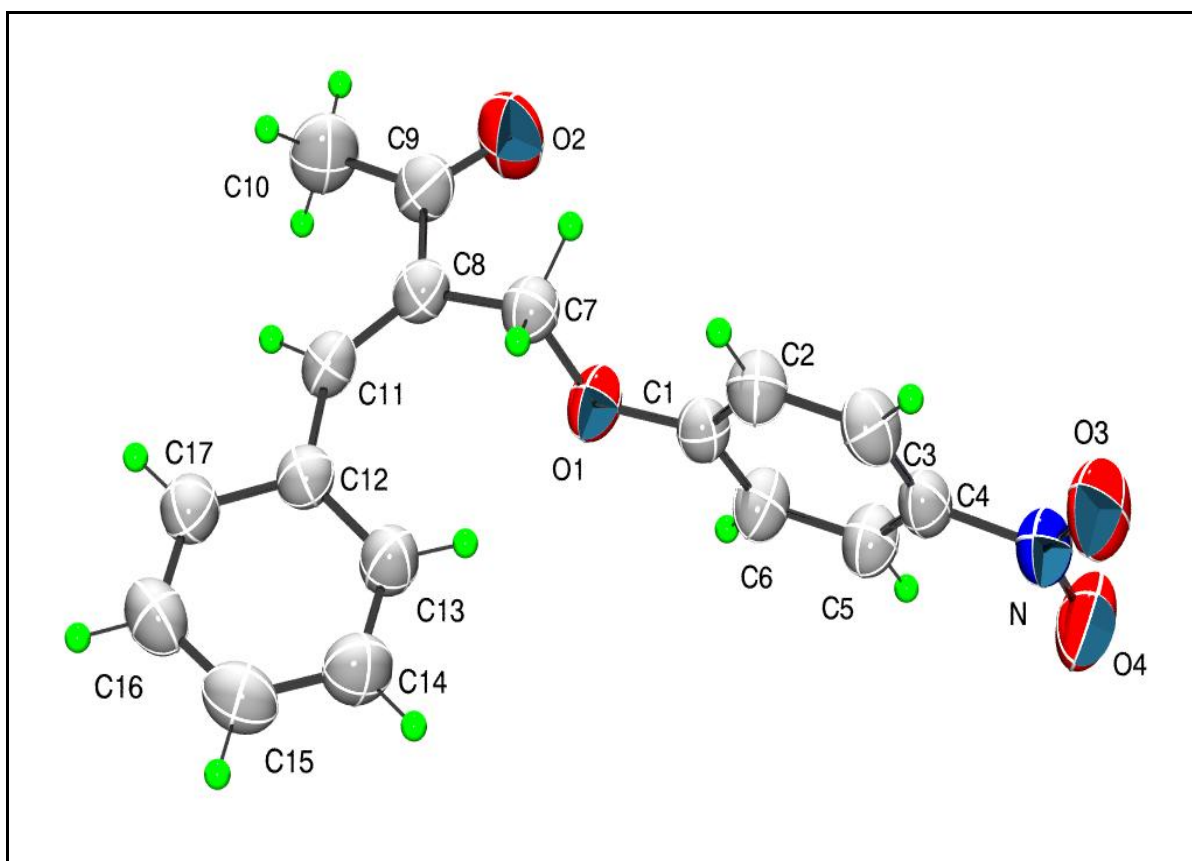
Fórmula Empírica	$C_{17}H_{15}NO_4$
Peso Fórmula	297,30
Temperatura	290(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/a$
Dimensões da cela unitária	$a = 13,0022(4)$ Å $b = 9,4607(2)$ Å $\beta = 108,145(1)^\circ$ $c = 12,769(3)$ Å
Volume	$1492,6(4)$ Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	$1,323$ Mg/m ³
Coeficiente de Absorção	$0,095$ mm ⁻¹
F(000)	624
Tamanho do cristal	0,45 x 0,25 x 0,15 mm
$\theta_{min}, \theta_{max}$	1,68 a 25,20°
Variação dos índices	$-13 \leq h \leq 15, -8 \leq k \leq 11, -15 \leq l \leq 9$
Reflexões coletadas	9377
Reflexões independentes	2667 [R(int) = 0,021]
Reflexões com $I > 2\sigma(I)$	2118
Dados / restrições / parâmetros	2667 / 0 / 201
Índices R Finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0381, wR2 = 0,1041
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0497, wR2 = 0,1133
GOF (S)	1,063
Máx. mín. $\Delta\rho$ final	0,158 e -0,116 e.Å ⁻³

Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

As coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de deslocamento atômico isotrópico equivalente, bem como os fatores de deslocamento atômico anisotrópicos dos átomos não-H e as coordenadas dos átomos de Hidrogênio encontram-se nos anexos.

Uma vista do composto, com a numeração utilizada, é mostrada na Figura 05 e as distâncias e ângulos das ligações são apresentados na Tabela 02 e na Tabela 03 estão os ângulos de torção.

Figura 05 - Estrutura molecular do composto 1, mostrando os elipsóides de deslocamento atômico a 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio estão numa escala arbitrária para maior clareza da figura.



Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

Tabela 02 - Distâncias [Å] e ângulos (°) de ligação para o Composto 1

C(1)-C(2)	1.371(2)	C(2)-C(1)-O(1)	124.46(14)
C(1)-O(1)	1.3804(17)	C(2)-C(1)-C(6)	119.02(14)
C(1)-C(6)	1.391(2)	O(1)-C(1)-C(6)	116.50(13)
C(2)-C(3)	1.405(2)	C(1)-C(2)-C(3)	119.38(15)
C(3)-C(4)	1.368(2)	C(4)-C(3)-C(2)	120.91(15)
C(4)-C(5)	1.364(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.38(15)
C(4)-N	1.479(2)	C(5)-C(4)-N	119.08(15)
C(5)-C(6)	1.396(2)	C(3)-C(4)-N	120.53(15)
C(7)-O(1)	1.4436(19)	C(4)-C(5)-C(6)	119.06(15)
C(7)-C(8)	1.514(2)	C(1)-C(6)-C(5)	121.22(15)
C(8)-C(11)	1.348(2)	O(1)-C(7)-C(8)	108.12(13)
C(8)-C(9)	1.477(2)	C(11)-C(8)-C(9)	120.21(15)
C(9)-O(2)	1.220(2)	C(11)-C(8)-C(7)	125.93(15)
C(9)-C(10)	1.511(3)	C(9)-C(8)-C(7)	113.82(14)
C(11)-C(12)	1.449(2)	O(2)-C(9)-C(8)	117.72(16)
C(12)-C(17)	1.409(2)	O(2)-C(9)-C(10)	121.91(16)
C(12)-C(13)	1.412(2)	C(8)-C(9)-C(10)	120.37(15)
C(13)-C(14)	1.362(2)	C(8)-C(11)-C(12)	130.43(15)
C(14)-C(15)	1.388(3)	C(17)-C(12)-C(13)	118.71(15)
C(15)-C(16)	1.383(3)	C(17)-C(12)-C(11)	116.61(14)
C(16)-C(17)	1.364(2)	C(13)-C(12)-C(11)	124.66(14)
N-O(3)	1.217(2)	C(14)-C(13)-C(12)	119.73(16)
N-O(4)	1.222(2)	C(13)-C(14)-C(15)	120.28(17)
		C(16)-C(15)-C(14)	121.17(17)
		C(17)-C(16)-C(15)	119.14(17)
		C(16)-C(17)-C(12)	120.90(16)
		O(3)-N-O(4)	121.10(16)
		O(3)-N-C(4)	118.91(16)
		O(4)-N-C(4)	119.97(15)
		C(1)-O(1)-C(7)	119.76(12)

Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst. E70*, doi: 10.1107/S1600536814018327.

Tabela 03 - Ângulos (°) de torção para o Composto 1

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	176.97(15)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N	-178.36(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.0(3)
N-C(4)-C(5)-C(6)	177.68(15)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	1.0(3)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-177.76(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.4(3)
O(1)-C(7)-C(8)-C(11)	86.91(19)
O(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-90.67(16)
C(11)-C(8)-C(9)-O(2)	-172.68(17)
C(7)-C(8)-C(9)-O(2)	5.0(2)
C(11)-C(8)-C(9)-C(10)	7.2(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-175.10(16)
C(9)-C(8)-C(11)-C(12)	177.64(16)
C(7)-C(8)-C(11)-C(12)	0.2(3)
C(8)-C(11)-C(12)-C(17)	160.93(17)
C(8)-C(11)-C(12)-C(13)	-20.7(3)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.8(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	178.89(16)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.0(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.0(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.3(3)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	-0.6(3)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	2.6(2)
C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	-178.98(16)
C(5)-C(4)-N-O(3)	177.32(17)
C(3)-C(4)-N-O(3)	-4.0(2)
C(5)-C(4)-N-O(4)	-4.2(3)
C(3)-C(4)-N-O(4)	174.52(17)
C(2)-C(1)-O(1)-C(7)	10.0(2)
C(6)-C(1)-O(1)-C(7)	-171.34(14)
C(8)-C(7)-O(1)-C(1)	174.07(13)

Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

A conformação em torno da ligação eteno (C8-C11) é *E*. O grupo cetona é quase coplanar com a ligação dupla, como visto no ângulo de torção C8-

C11-C9-C10 de $7,2(2)^\circ$, mas o grupo fenila está torcido [C8-C11-C12-C17 $160,93(17)^\circ$]. O grupo nitro é co-planar com o anel de benzeno ao qual está ligado [N-O3-C4-C5 = $177,32(17)^\circ$]. Os anéis aromáticos estão quase perpendiculares entre eles [ângulo diedro = $81,61(9)^\circ$] de modo que a molécula tem a forma de U.

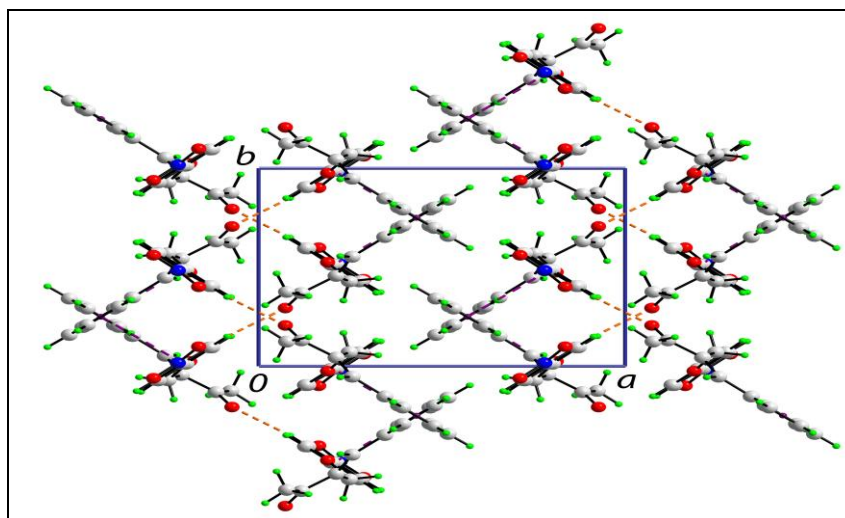
No empacotamento cristalino, o contato C5-H ...O2, Tabela 04, forma correntes helicoidais supramoleculares ao longo do eixo *b* (Figura 06) e estes estão ligados por interações π - π entre os anéis benzeno e fenila (Figura 07), distância inter-centróide = $3,6648(14)$ Å; ângulo interplanar = $2,70(9)^\circ$ [operação de simetria: $x, 3/2-y, z - 1/2$] formando uma camada supramolecular no plano *bc*.

Tabela 04 - Parâmetros geométricos da interação C-H...O (Å, °) no composto 1

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5-H5...O2 ⁱ	0,93	2,45	3,140(2)	131
Operação de simetria: (i) $3/2-x, y+1/2, 2-z$				

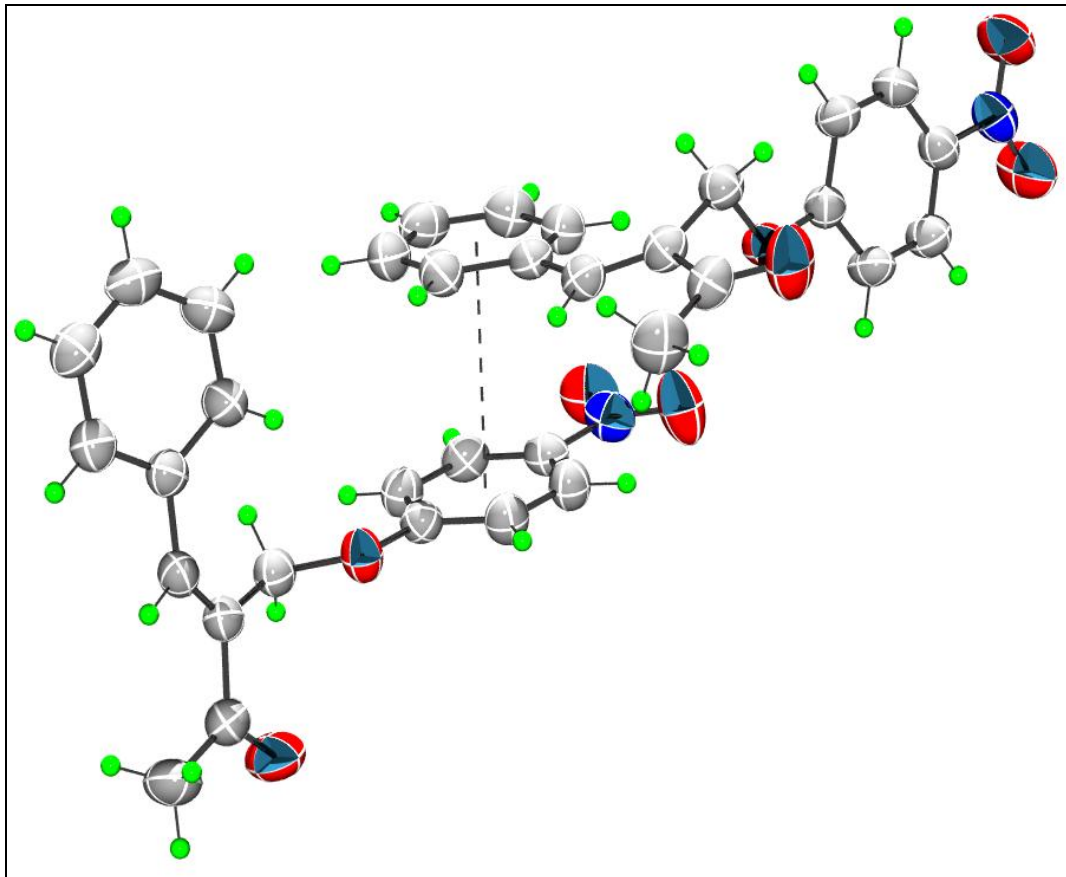
Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

Figura 06 - Uma vista do conteúdo da cela unitária projetada ao longo do eixo *c*. As interações C—H...O estão mostradas por linhas tracejadas em cor laranja.



Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

Figura 07 - A interação $\pi \dots \pi$ mostrada como uma linha tracejada.



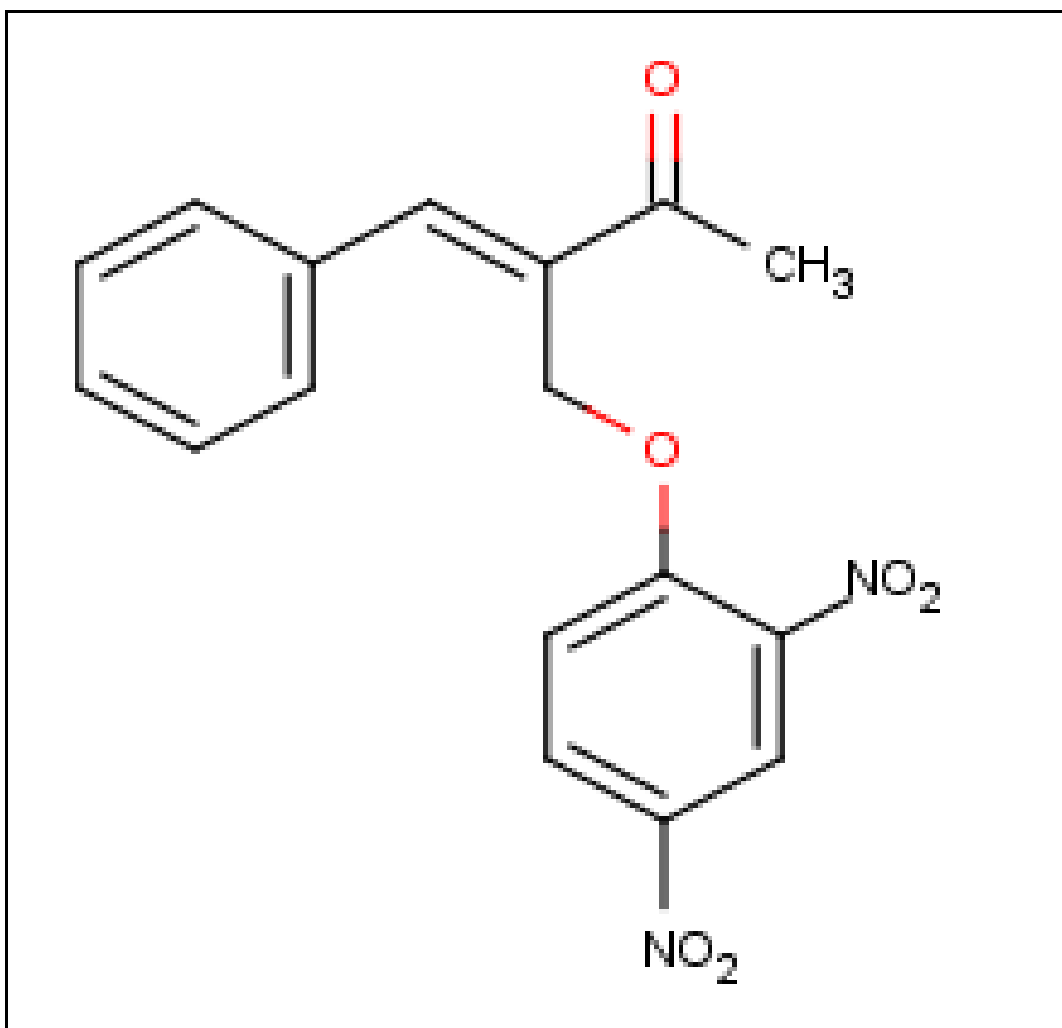
Fonte: Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Nucci Jr, P.R. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018327.

2.2 3-(2,4-dinitrofenoximetil)-4-fenilbut-3-en-2-ona (Composto 2)

Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

O esquema 2D do Composto 2 está representada na Figura 08 e os dados cristalográficos e de refinamento deste composto são apresentados na Tabela 05.

Figura 08 - Esquema 2D do Composto 2.



Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

Tabela 05 - Dados cristalográficos e de refinamento para o Composto 2

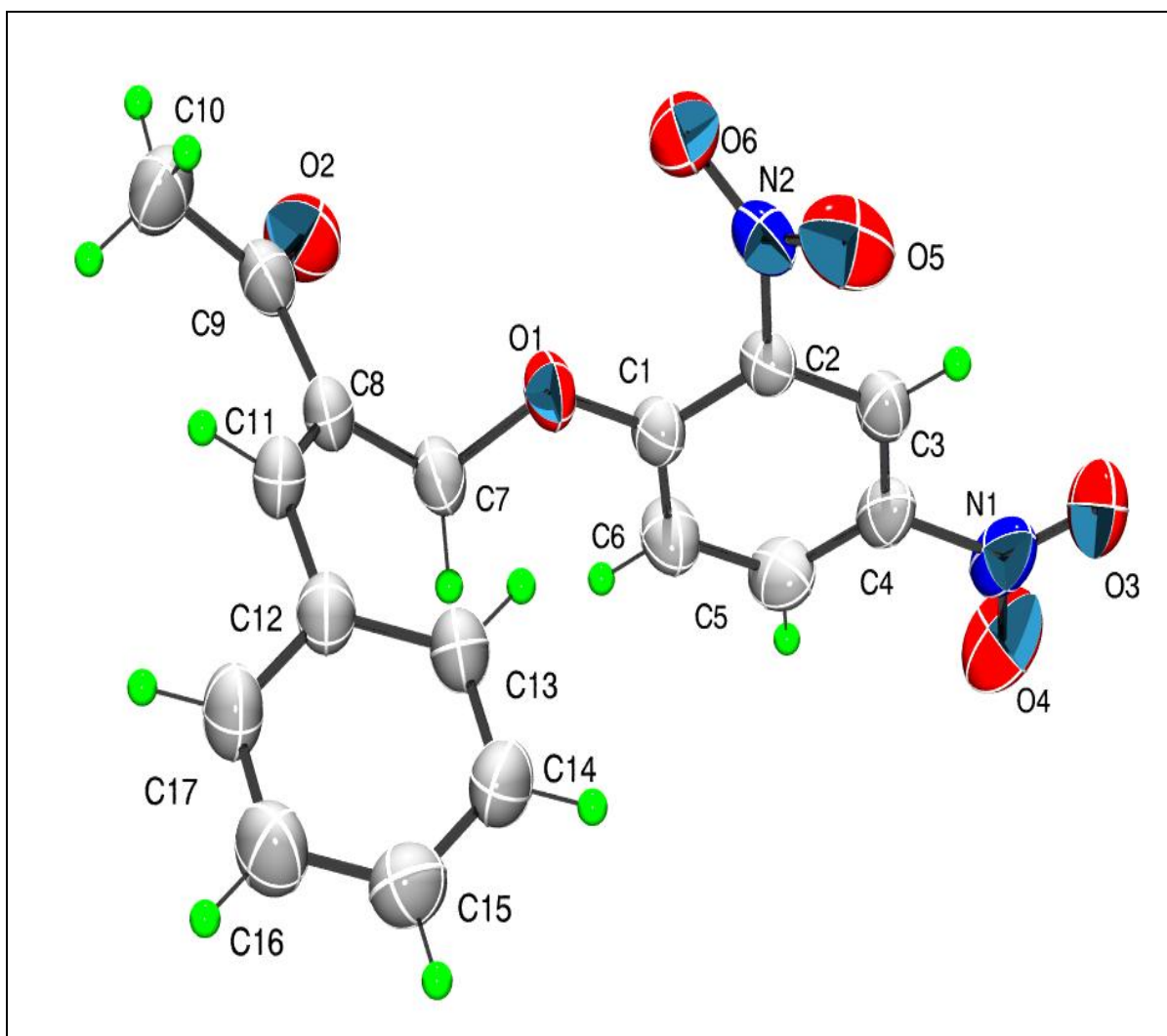
Fórmula Empírica	$C_{17}H_{14}N_2O_6$
Peso Fórmula	342,30
Temperatura	290(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Dimensões da cela unitária	$a = 12,8459(6)\text{Å}$ $b = 7,6983(4)\text{Å}$ $\beta = 122,254(2)^\circ$ $c = 19,4283(8)\text{Å}$
Volume	$1624,82(13)\text{Å}^3$
Z	4
Densidade (calculada)	$1,399\text{ Mg/m}^3$
Coeficiente de Absorção	$0,108\text{ mm}^{-1}$
F(000)	712
Tamanho do cristal	0,12x 0,08 x 0,07 mm
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	1,9 a $25,34^\circ$
Variação dos índices	$-10 \leq h \leq 15, -7 \leq k \leq 9, -23 \leq l \leq 19$
Reflexões coletadas	10435
Reflexões independentes	2957 [R(int) = 0.0189]
Reflexões com $I > 2\sigma(I)$	2630
Dados / restrições / parâmetros	2957 / 0 / 228
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0367, wR2 = 0,1010$
Índices R (todos os dados)	$R1 = 0,0412, wR2 = 0,0971$
GOF (S)	1,044
Máx. mín. $\Delta\rho$ final	0,20 e $-0,21\text{ e.Å}^{-3}$

Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

As coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de deslocamento atômico isotrópico equivalente, bem como os fatores de deslocamento atômico anisotrópico dos átomos não-H e as coordenadas dos átomos de Hidrogênio encontram-se nos anexos.

Uma vista do composto, com a numeração utilizada, é mostrada na Figura 09, as distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 06 e os ângulos de torção na Tabela 07.

Figura 09 - Estrutura molecular do Composto 2, mostrando os elipsoides de deslocamento atômico a 30% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio estão numa escala arbitrária para maior clareza da figura.



Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

Tabela 06 - Distâncias [Å] e ângulos (°) de ligação para o Composto 2

C(1)-O(1)	1.3405(15)	C(1)-C(2)-N(2)	120.55(11)
C(1)-C(6)	1.3947(18)	C(4)-C(3)-C(2)	118.04(12)
C(1)-C(2)	1.3993(18)	C(3)-C(4)-C(5)	121.58(12)
C(2)-C(3)	1.3773(17)	C(3)-C(4)-N(1)	118.47(13)
C(2)-N(2)	1.4610(16)	C(5)-C(4)-N(1)	119.95(13)
C(3)-C(4)	1.375(2)	C(6)-C(5)-C(4)	119.75(13)
C(4)-C(5)	1.380(2)	C(5)-C(6)-C(1)	120.54(13)
C(4)-N(1)	1.4638(17)	O(1)-C(7)-C(8)	107.14(11)
C(5)-C(6)	1.379(2)	C(11)-C(8)-C(9)	120.33(12)
C(7)-O(1)	1.4565(16)	C(11)-C(8)-C(7)	124.35(13)
C(7)-C(8)	1.4959(19)	C(9)-C(8)-C(7)	115.26(13)
C(8)-C(11)	1.345(2)	O(2)-C(9)-C(8)	120.24(14)
C(8)-C(9)	1.487(2)	O(2)-C(9)-C(10)	120.09(14)
C(9)-O(2)	1.2176(19)	C(8)-C(9)-C(10)	119.67(14)
C(9)-C(10)	1.502(2)	C(8)-C(11)-C(12)	129.87(13)
C(11)-C(12)	1.464(2)	C(17)-C(12)-C(13)	117.91(13)
C(12)-C(17)	1.394(2)	C(17)-C(12)-C(11)	118.36(12)
C(12)-C(13)	1.3945(19)	C(13)-C(12)-C(11)	123.63(13)
C(13)-C(14)	1.378(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.53(14)
C(14)-C(15)	1.376(2)	C(15)-C(14)-C(13)	120.61(14)
C(15)-C(16)	1.376(2)	C(16)-C(15)-C(14)	119.88(15)
C(16)-C(17)	1.381(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119.79(15)
N(1)-O(4)	1.2242(18)	C(16)-C(17)-C(12)	121.26(14)
N(1)-O(3)	1.2242(19)	O(4)-N(1)-O(3)	123.64(13)
N(2)-O(6)	1.2156(16)	O(4)-N(1)-C(4)	117.88(15)
N(2)-O(5)	1.2198(16)	O(3)-N(1)-C(4)	118.49(13)
O(1)-C(1)-C(6)	124.58(12)	O(6)-N(2)-O(5)	124.41(13)
O(1)-C(1)-C(2)	117.72(11)	O(6)-N(2)-C(2)	118.65(12)
C(6)-C(1)-C(2)	117.66(12)	O(5)-N(2)-C(2)	116.90(12)
C(3)-C(2)-C(1)	122.31(12)	C(1)-O(1)-C(7)	117.86(10)
C(3)-C(2)-N(2)	117.14(11)		

Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

Tabela 07 - Ângulos (°) de torção para o Composto 2

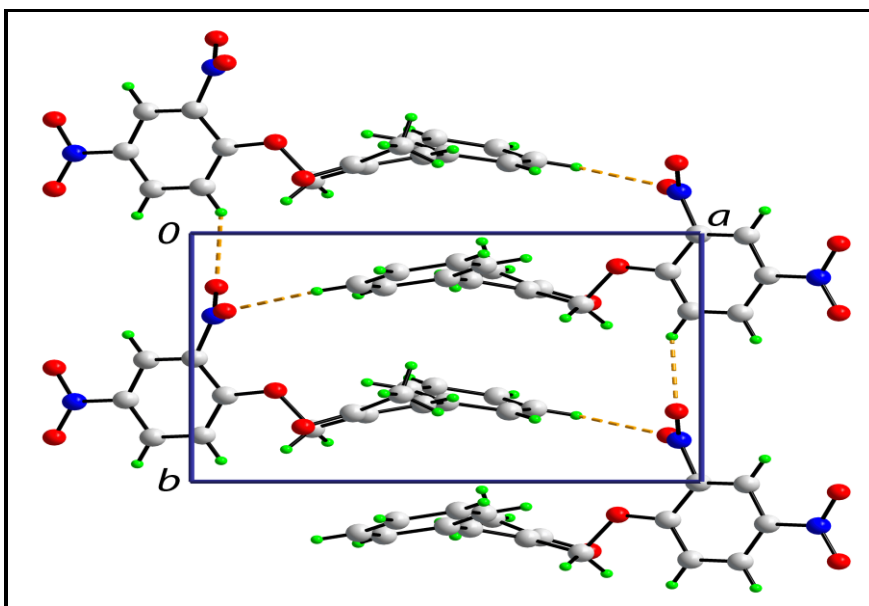
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	173.75(11)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-3.9(2)
O(1)-C(1)-C(2)-N(2)	-5.24(18)
C(6)-C(1)-C(2)-N(2)	177.08(12)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3.50(19)
N(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-177.48(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	179.98(11)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.8(2)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	177.66(13)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.3(2)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.05(13)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	1.5(2)
O(1)-C(7)-C(8)-C(11)	-94.16(16)
O(1)-C(7)-C(8)-C(9)	88.75(14)
C(11)-C(8)-C(9)-O(2)	-171.36(15)
C(7)-C(8)-C(9)-O(2)	5.9(2)
C(11)-C(8)-C(9)-C(10)	9.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-173.26(13)
C(9)-C(8)-C(11)-C(12)	-178.44(14)
C(7)-C(8)-C(11)-C(12)	4.6(2)
C(8)-C(11)-C(12)-C(17)	-150.23(16)
C(8)-C(11)-C(12)-C(13)	33.5(2)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	1.2(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	177.53(15)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.2(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.4(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.1(3)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	1.1(3)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-1.7(2)
C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	-178.17(15)
C(3)-C(4)-N(1)-O(4)	-176.08(13)
C(5)-C(4)-N(1)-O(4)	4.5(2)
C(5)-C(4)-N(1)-O(3)	-175.29(14)
C(3)-C(2)-N(2)-O(6)	137.34(13)
C(1)-C(2)-N(2)-O(6)	-43.62(17)
C(3)-C(2)-N(2)-O(5)	-40.76(17)
C(1)-C(2)-N(2)-O(5)	138.28(13)
C(6)-C(1)-O(1)-C(7)	5.4(2)
C(2)-C(1)-O(1)-C(7)	-172.16(12)
C(8)-C(7)-O(1)-C(1)	178.57(11)

Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

A conformação da ligação dupla C=C [1,345 (2) Å] é *E*. O grupo cetona é quase coplanar [ângulo de torção C11-C8-C9-C10 = 9,5 (2) °] com a ligação dupla, mas o anel fenila está torcido [C8-C11-C12-C17 = -150,23 (16) °]. Os anéis aromáticos estão quase perpendiculares entre eles [ângulo diedro = 86,66 (7) °]. O grupo *p*-nitro é aproximadamente co-planar com o anel fenila ao qual está ligado [O3-N1-C4-C5 = -175,29 (14)°], enquanto o que o que na posição 2 esta fora do plano [O5-N2-C2-C3 = -40,76 (17) °].

No empacotamento cristalino, as moléculas se associam por meio de interações C-H...O, em que os átomos de O do grupo *o*-nitro interagem com átomos de H anéis fenila, conduzindo a uma cadeia helicoidal supramolecular ao longo da direção [0 1 0], Figura 10 e Tabela 08. Ainda mais, interações N...O5 [2,8461 (19) Å], ou seja, nitro...nitro (DASZKIEWICZ, 2013), que ligam as cadeias em uma camada, Figura 11.

Figura 10 - A cadeia helicoidal supramolecular ao longo da direção [0 1 0]. Os contatos C-H...O são mostrados como linhas tracejadas laranjas.



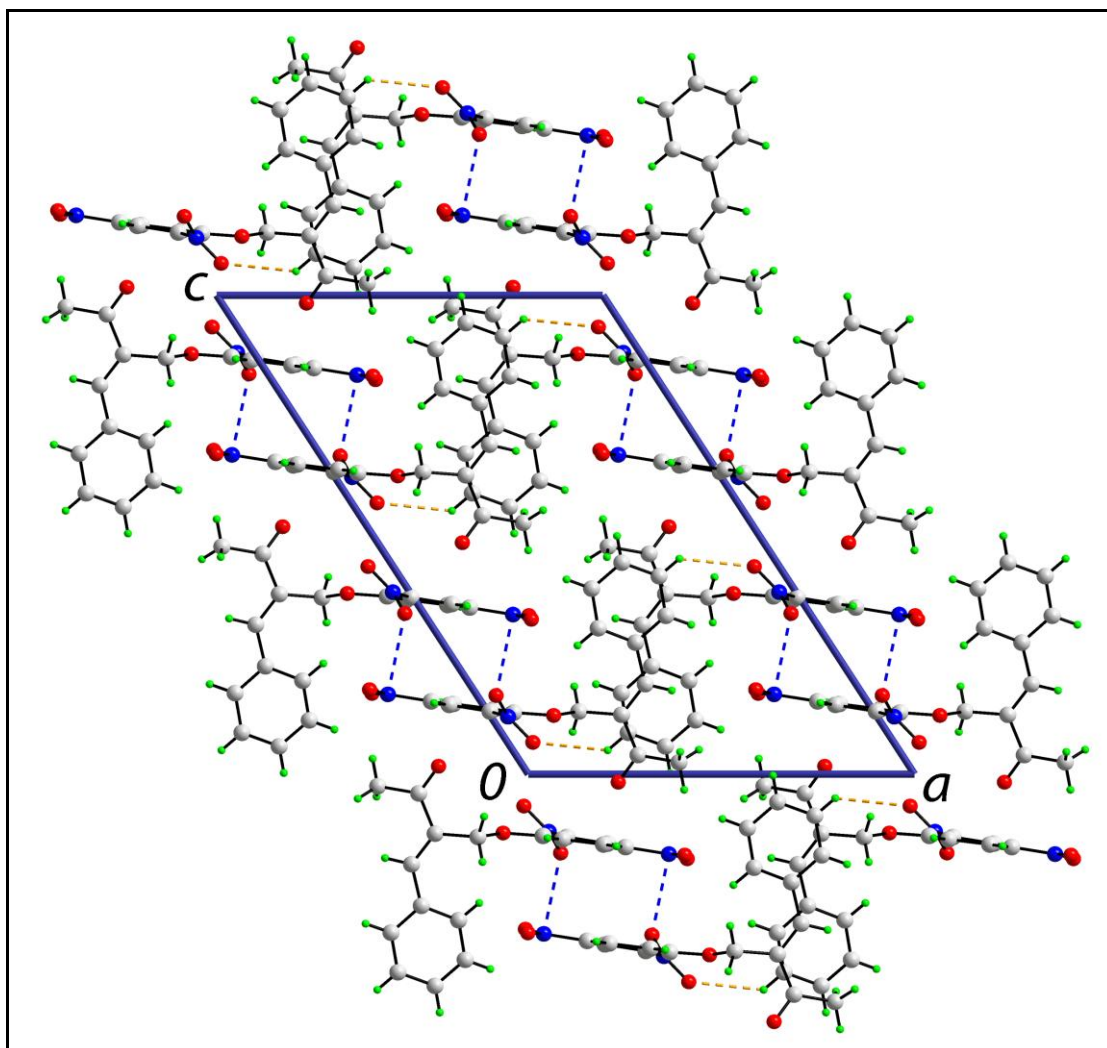
Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Dellling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

Tabela 08 - Parâmetros geométricos das ligações C-H...O (Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C6-H6...O5 ⁱ	0,93	2,41	3,1375(18)	135
C(16)-H(16)....O(6) ⁱⁱ	0,93	2,58	3,292(3)	134
Operações de simetria: (i) $x, y+1, z$; $1-x, 1/2+y, 1/2-z$				

Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

Figura 11 - Uma vista do conteúdo da célula unitária projetada ao longo do eixo b . Os contatos C-H...O e N...O são mostrados como linhas tracejadas laranja e azul respectivamente.



Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). Acta Cryst. E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

3 ESTUDOS DE DOCKING MOLECULAR

Como apresentado na Seção 1.3.3.1 os estudos de docking molecular são realizados em várias etapas, sendo a primeira delas a escolha do alvo, seguida da escolha dos ligantes, que neste caso são os descritos no Capítulo 2, o redocking, o docking propriamente dito e finalmente, depois de formado o complexo, realizar a análise dos resultados, que consiste em avaliar a ligação entre os átomos do receptor e ligante.

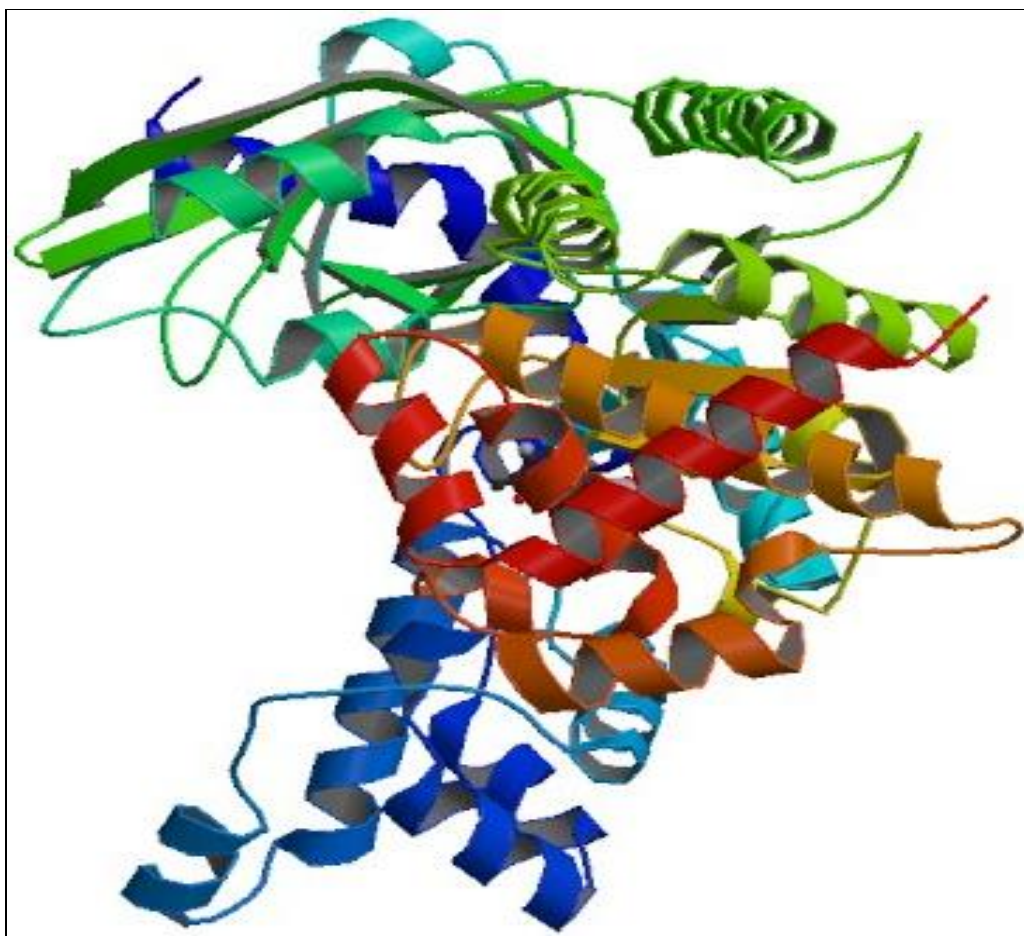
3.1 Escolha da proteína alvo do *Bacillus anthracis*

Como descrito na Seção 1.1 o principal fator de virulência do *B. anthracis* é a toxina antraz, uma exotoxina formada por três partes: o chamado antígeno protetor (PA, 83 kDa), o fator letal zinco dependente (LF Zn²⁺, 90 kDa) e o fator edema (EF, 89 kDa). E como não há nenhuma opção terapêutica para combater a toxicidade, devido a permanência do Fator Letal após o tratamento, existente a base de antibióticos e vacina, torna-se necessário investir na pesquisa de possíveis inibidores do LF para o tratamento da toxicidade residual.

Como um dos objetivos deste trabalho é estudar a interação de moléculas com a finalidade de provar a capacidade de atuar no caso de contaminação com Antraz estabeleceu-se que o alvo seria o Fator Letal. Assim, foi realizada uma busca no PDB e PDBSum com a finalidade de encontrar uma estrutura cristalográfica do LF e de preferência com um ligante já complexado. A estrutura escolhida foi a de código PDB 1yqy (SHOOP et al., 2005), que é um complexo do LF com um inibidor.

A Figura 12 mostra a estrutura 1yqy com os elementos da estrutura secundária.

Figura 12 - Estrutura da proteína 1yqy.



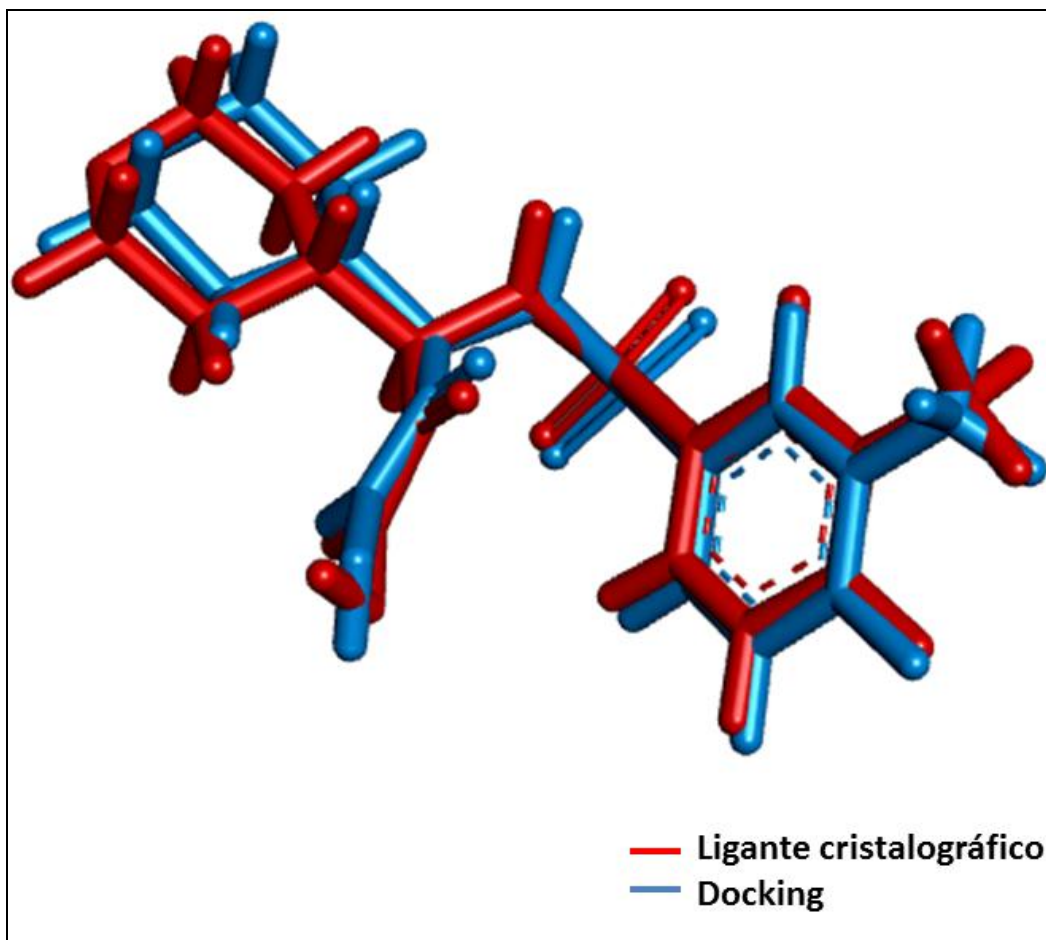
Fonte: PDB-Protein Data Bank. [HTTP://www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)

3.2 Redocking

O primeiro passo foi adicionar os átomos de hidrogênio já que a molécula depositada no PDB não os tinha, isto foi feito utilizando o próprio programa de docking. Em seguida se faz necessária a validação do método, esta validação, denominada de redocking, consiste na retirada do ligante cristalográfico de sua posição inicial e, após o cálculo de docking, o ligante deve se posicionar próximo a onde estava na estrutura cristalográfica (Maganhi, 2009). Assim, tem-se a validação quando há o mesmo posicionamento entre o ligante cristalográfico e o ligante que passou pelo cálculo de docking, conforme Figura 13. De forma que o ligante foi extraído do

complexo e o seu lugar na proteína foi utilizado como centro de uma cavidade de 15,188 Å onde seria realizado o redocking.

Figura 13 - Orientações obtidas no cálculo de redocking. A molécula em vermelho corresponde à cristalográfica e em azul à obtida nos cálculos.

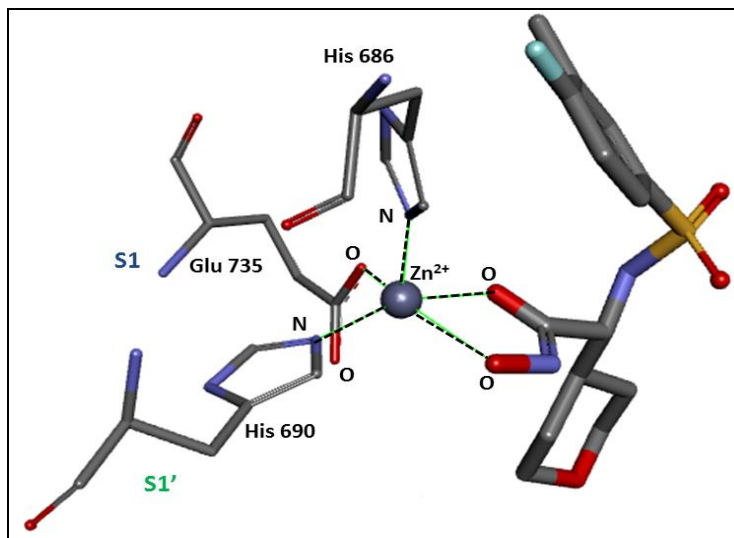


Fonte: PDB-Protein Data Bank. [HTTP://www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)

3.3 Análise das interações do ligante cristalográfico

Como já visto o fator letal é uma metaloendopeptidases (código EC 3.4.24.83) caracterizada pela presença de um íon Zn^{2+} no sítio catalítico. Na estrutura escolhida, de código pdb 1yqy (SHOOP *et al.* 2005), o íon zinco encontra-se quelado pelos átomos de nitrogênio de duas histidinas, pelo oxigênio do resíduo glutamato e pelos átomos de oxigênio do ligante, como pode ser visto na Figura 14.

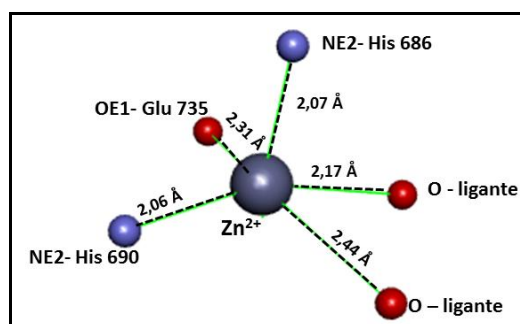
Figura 14 - Interações realizadas pelo íon zinco.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. [HTTP://www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)

Como sempre é interessante estudar o poliedro de coordenação ao redor do átomo metálico, neste caso zinco, pois permite estabelecer relações com a coordenação deste em pequenas moléculas, isto foi feito e achado que é uma pirâmide de base quadrada, sendo que, os átomos de oxigênio do ligante e do glutamato além do átomo de nitrogênio da His690 estão em posição equatorial, e o átomo de nitrogênio da His686 em posição equatorial (Figura 15)

Figura 15 - Poliedro de coordenação ao redor do íon zinco.



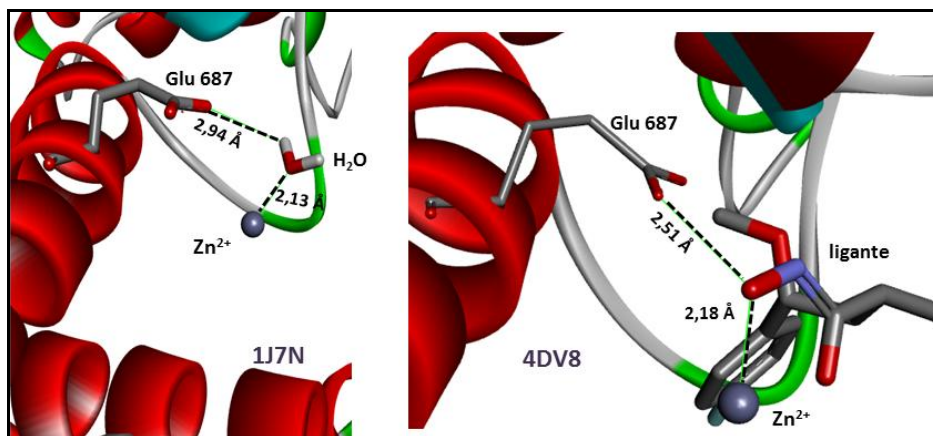
Fonte: PDB-Protein Data Bank.

<http://www.rcsb.org/>

Em atividade catalítica, o íon zinco está coordenado pelos anéis imidazóis dos resíduos de His686 e His690, pelo resíduo Glu735 e por uma

molécula de água (TONELLO & MONTECUCCO, 2009). Essa molécula de água é de primordial importância na atividade catalítica da enzima, pois interage, além do átomo de zinco, com o resíduo de Glu687 da protease que atua como uma base para ativar o par zinco-água durante a catálise (TONELLO & MONTECUCCO, 2009; DALKAS *et al.* 2009; JOSHI *et al.*, 2008, PANNIFER *et al.* 2001). Entretanto, como pode-se observar nas Figuras 14 e 15 a estrutura cristalográfica de código 1yqy não apresenta a molécula de água ao redor do íon metálico. Essa molécula de água, nesta estrutura é substituída pelo átomo de oxigênio do ligante cristalográfico que se encontra a uma distância de 2,17 Å do átomo de zinco. Essa distância é compatível com a distância do átomo de oxigênio da água ao átomo de zinco de outra estrutura cristalográfica presente no Protein Data Bank, de código 1j7n (PANNIFER *et al.* 2001). Além disso, na estrutura cristalográfica de código pdb 4dv8 (JIAO *et al.* 2012) o ligante substitui a molécula de água na coordenação do íon metálico. As interações descritas podem ser vistas, para as estruturas 1j7n e 4dv8, podem ser observadas na Figura 16.

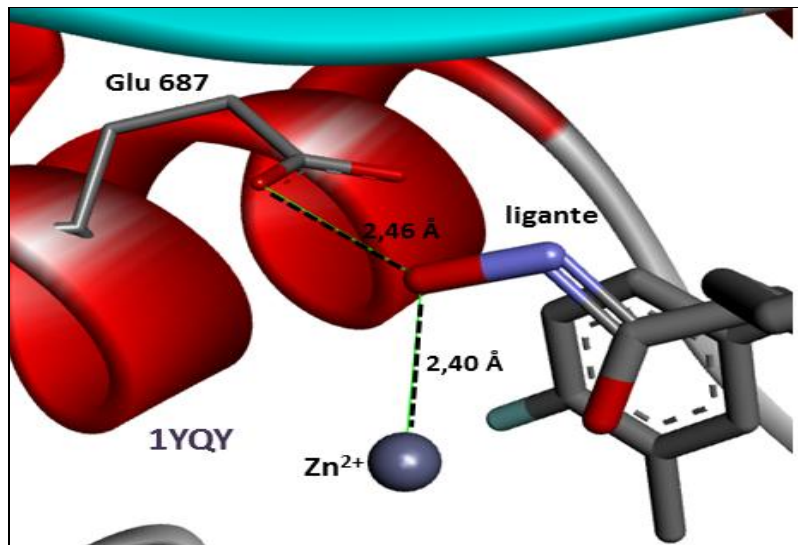
Figura 16 – O íon zinco nas estruturas 1j7n e 4dv8.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. [HTTP://www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)

A análise das duas estruturas permite concluir que o mesmo deve ocorrer com a estrutura 1yqy em estudo (Figura 17), de forma que se espera que um bom inibidor possa ocupar essa mesma região da protease.

Figura 17 - Interação entre o ligante cristalográfico na estrutura 1yqy e o resíduo Glu687 e o átomo de zinco.

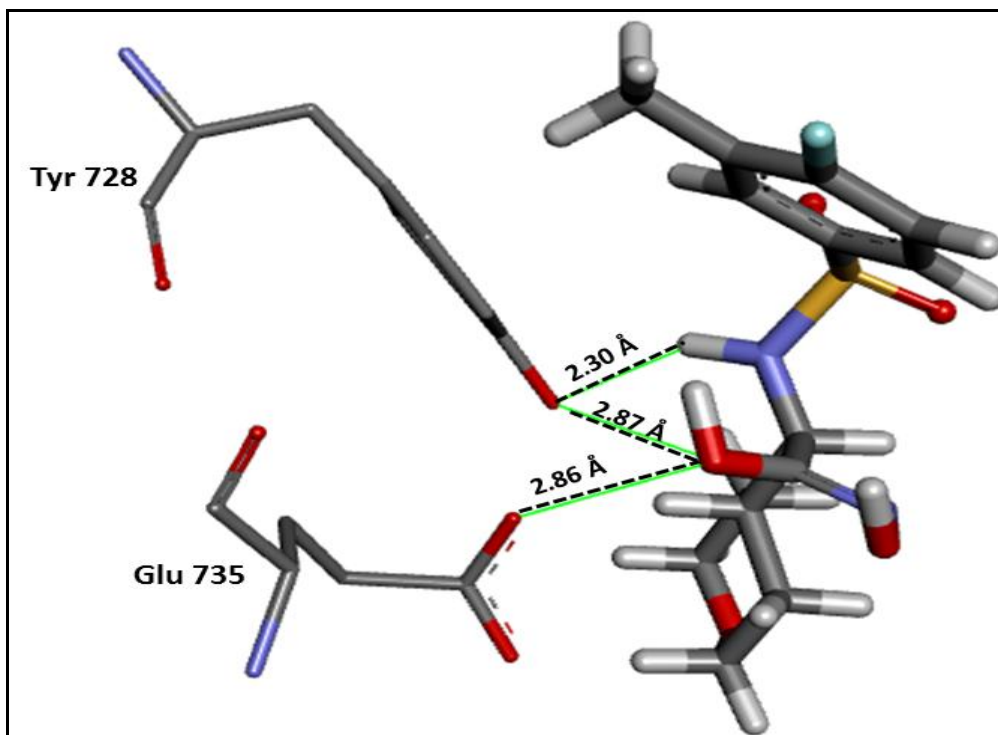


Fonte: PDB-Protein Data Bank. [HTTP://www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)

Além das interações com o zinco, o ligante cristalográfico interage com outros resíduos encontrados no subsítio catalítico e que são importantes na formação de interações entre proteína e substrato para sua clivagem (DALKAS *et al.* 2009).

Durante a quebra do substrato peptídico, o resíduo TYR728 promove a estabilização do grupo amino do substrato gerando uma mudança na densidade eletrostática do meio, tornando a ligação mais fraca, assim este resíduo é de primordial importância na região catalítica (TONELLO & MONTECUCCO, 2009; JOSHI *et al.* 2008; TONELLO *et al.* 2004;). Na Figura 18 é possível observar a interação entre o resíduo de tirosina e glutamato com o ligante cristalográfico.

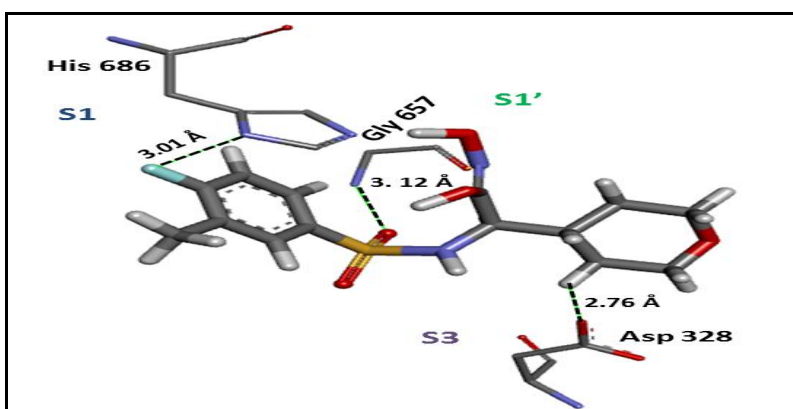
Figura 18 - Interações do tipo O...O , C-H...O e N-H...O entre o ligante cristalográfico resíduos Glu735 e Tyr728.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

Finalmente, o ligante cristalográfico faz interações com os resíduos de histidina que participam do poliedro de coordenação do zinco (Figura 19). Além disso, há interações com os resíduos Gly657 e Asp328 que são esperadas que ocorram com o substrato peptídico (DALKAS *et al.* 2009).

Figura 19 – Interações do tipo N...N, N...O e C-H...O entre o ligante cristalográfico e os resíduos Hys686, Gly657 e Asp328.

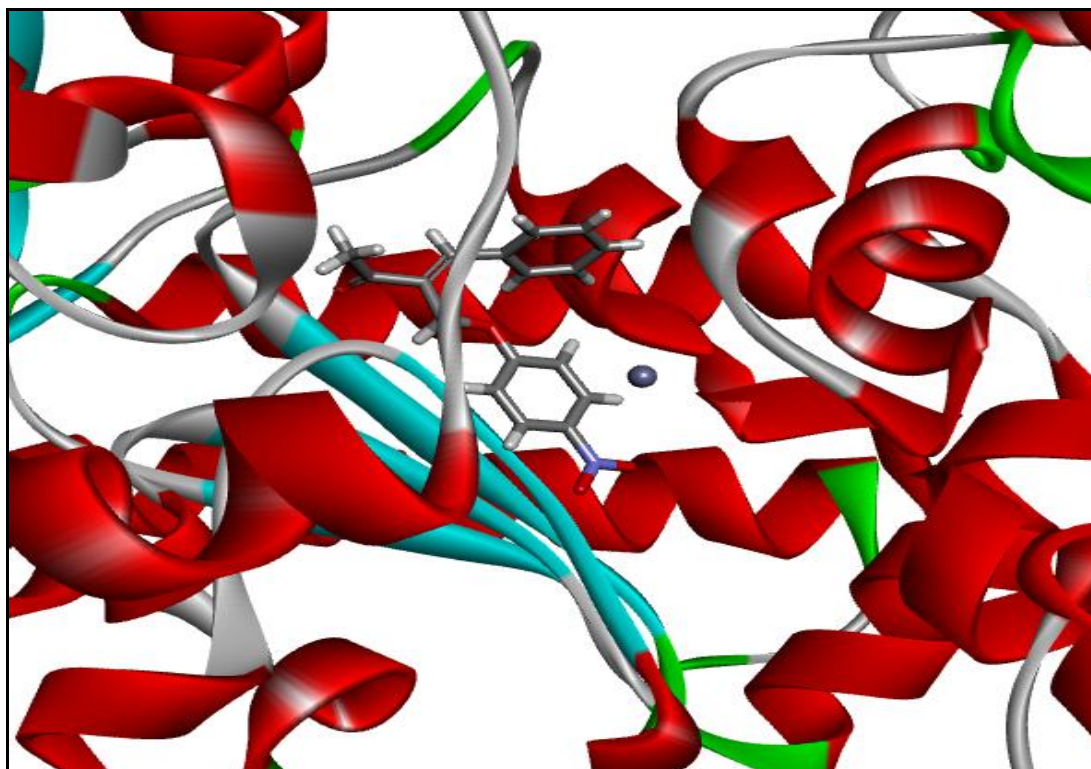


Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

3.4 Análise das interações do Composto 1

Como pode ser visto na Figura 20 o Composto 1 se posiciona na mesma região ocupada pelo composto cristalográfico na estrutura 1yqy, ou seja a cavidade catalítica da protease.

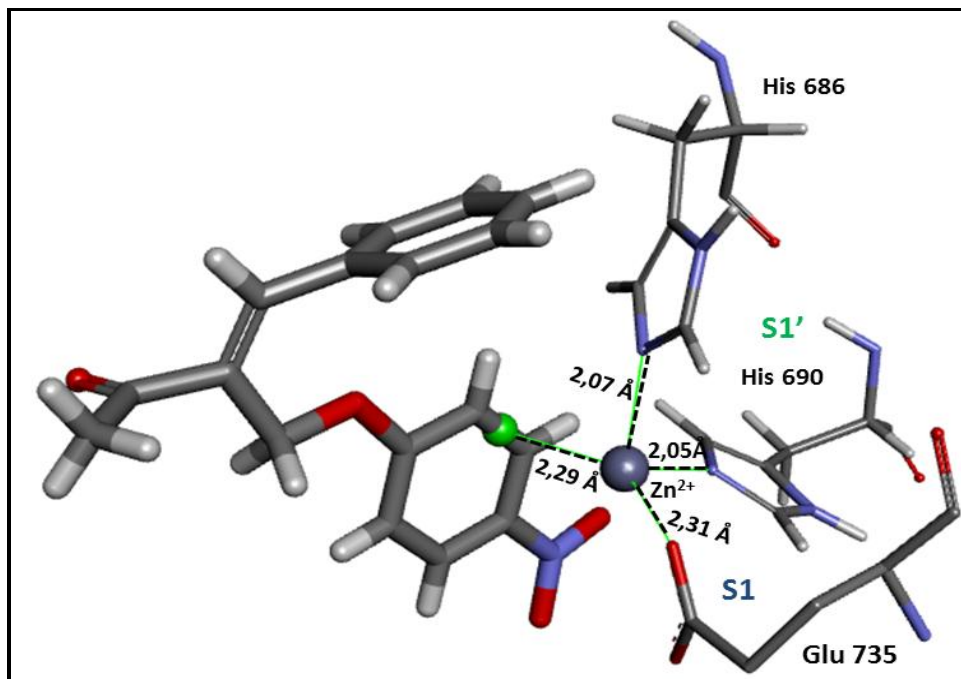
Figura 20 – Composto 1 dentro da cavidade catalítica da protease.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

A Figura 21 mostra que o Composto 1 também participa do poliedro de coordenação ao redor do íon zinco, que neste caso é uma pirâmide de base triangular. Observamos que o íon Zn^{2+} mantém a interação com os resíduos Hys686 e Hys690 e o Glu735, como observado no ligante cristalográfico. Deve ser destacado que a interação $Zn...O$ é perdida para a formação de uma ligação $Zn...π$.

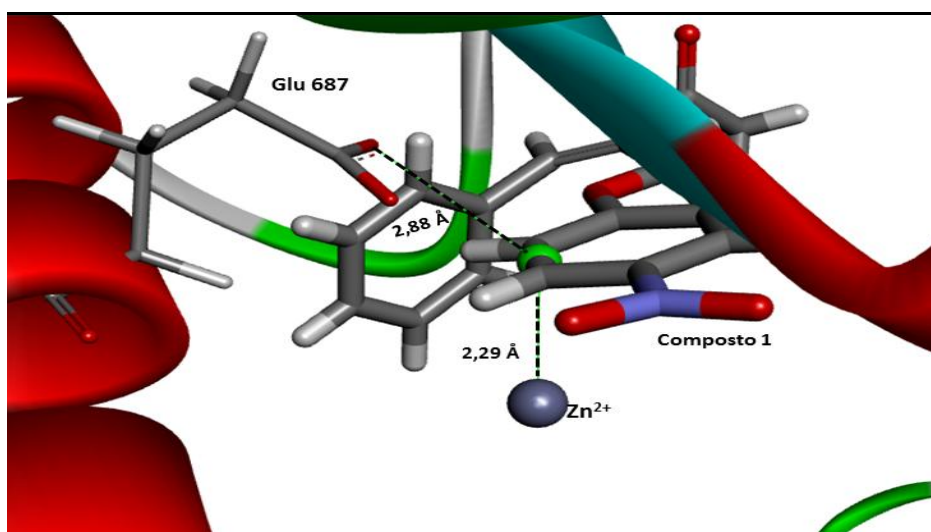
Figura 21 – Poliedro de coordenação ao redor do íon zinco.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

Esta interação $\text{Zn}^{2+} \dots \pi$ está relacionada a uma interação do tipo $\text{O} \dots \pi$ do resíduo Glu687 formando o mesmo padrão de rede de interações que observamos com o ligante cristalográfico (Figura 22).

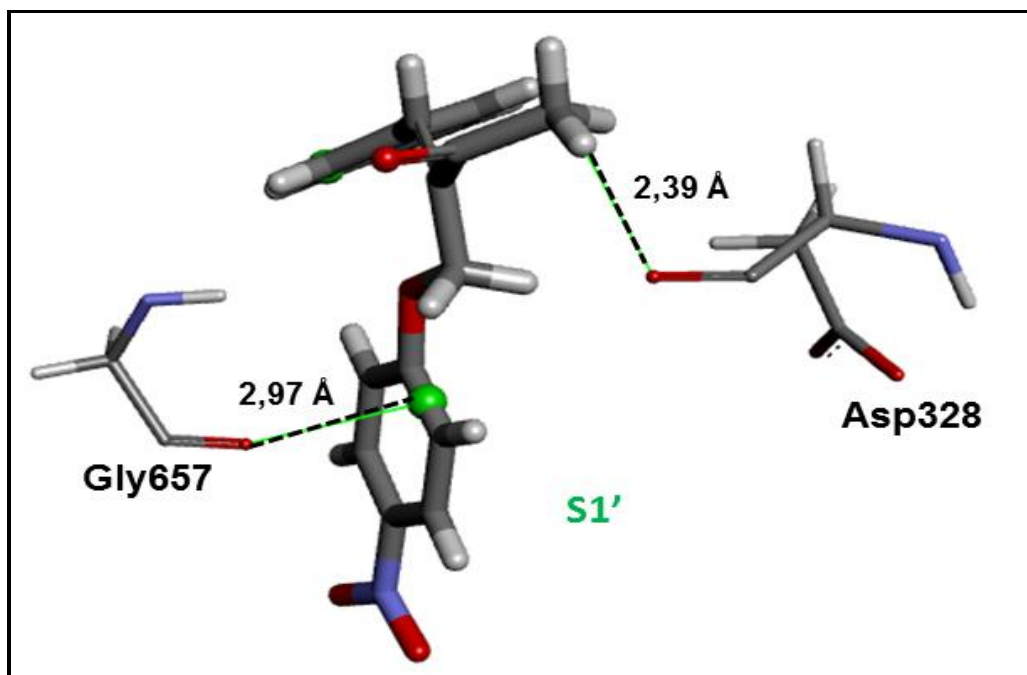
Figura 22 - Interação entre o Composto 1 e o Glu687 e o íon zinco.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

Além das interações descritas, observamos também interações com os resíduos Gly657 e Asp658 pertencente ao subsítio de especificidade S1' (DALKAS *et al.* 2009; PANNIFER *et al.* 2001), que são mostradas na Figura 23.

Figura 23 – Interações do Composto 1 com resíduos do subsítio S1'.

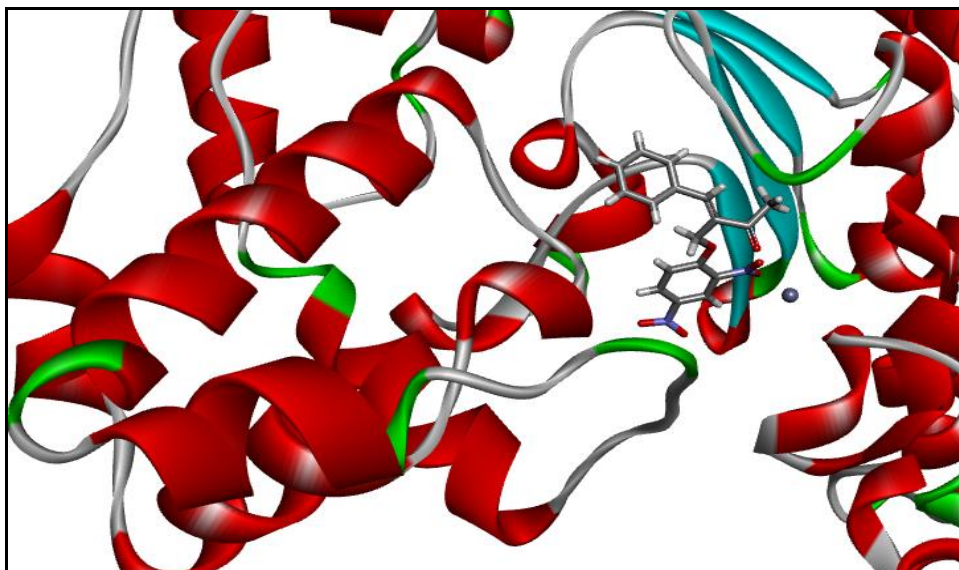


Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

3.5 Análise das interações do Composto 2

Como no caso do Composto 1, o Composto 2 encontra-se na mesma região do composto cristalográfico, ou seja, na cavidade catalítica da protease (Figura 24).

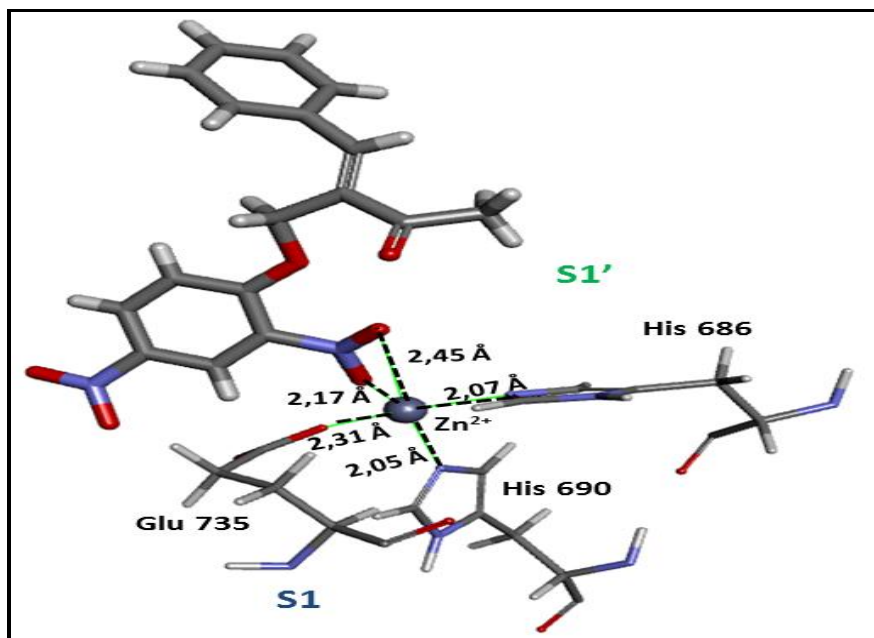
Figura 24 - Composto 2 dentro da cavidade catalítica da protease.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

Neste caso o poliedro de coordenação ao redor do íon zinco é diferente dos dois analisados anteriormente, sendo uma bipirâmide de base trigonal (Figura 25).

Figura 25 – Poliedro de coordenação ao redor do íon zinco

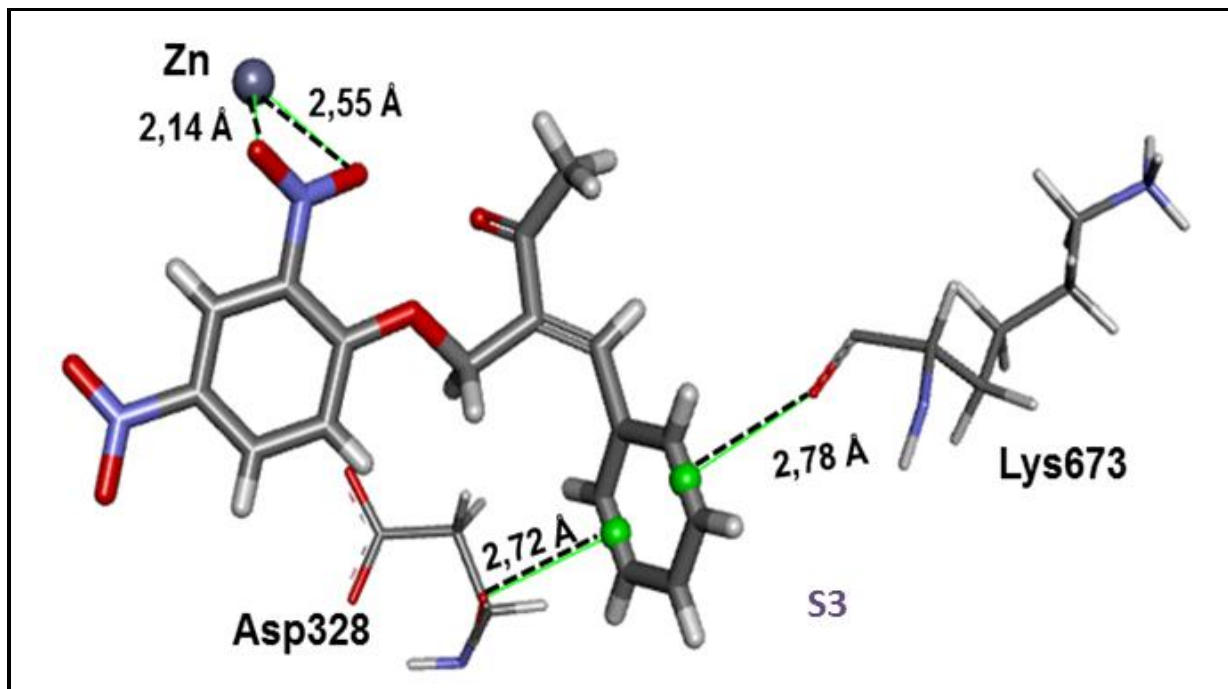


Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

O poliedro ao redor do Zn^{2+} , como no caso do composto anterior, mantém a interação com os resíduos Hys686 e Hys690 e o resíduo Glu735. A água catalítica, neste caso, é substituída por uma interação O- Zn^{2+} .

Observaram-se poucas interações do Composto 2 com a protease, interagindo somente com os resíduos Asp328 e Lys673 (Figura 26).

Figura 26 - Interações do Composto 2 com resíduos do subsítio S3.



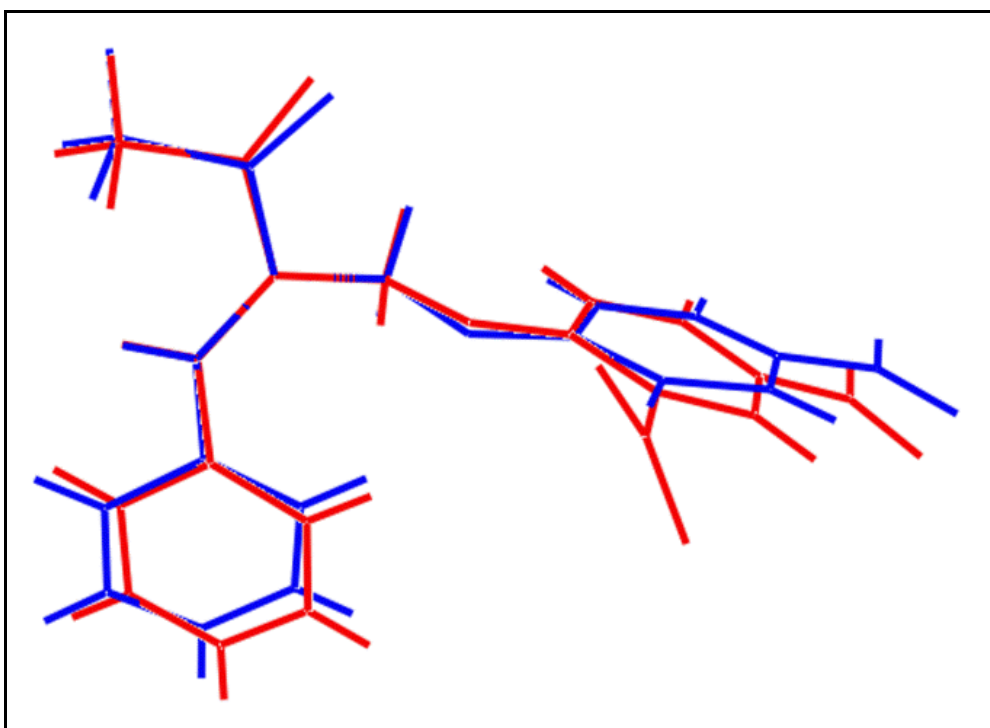
Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

4 CONCLUSÕES

4.1 Estudos cristalográficos

Como pode ser visto na Figura 27 os Compostos 1 e 2 apresentam conformações similares e isso indica que as interações intermoleculares encontradas nos cristais não têm influência na conformação das moléculas. Este é, sem dúvida, um resultado muito interessante já que mostra que estas conformações são de mínima energia e que, portanto são as adequadas para serem utilizadas nos cálculos de docking.

Figura 27 - Sobreposição dos Compostos 1 (azul) e 2 (vermelho).

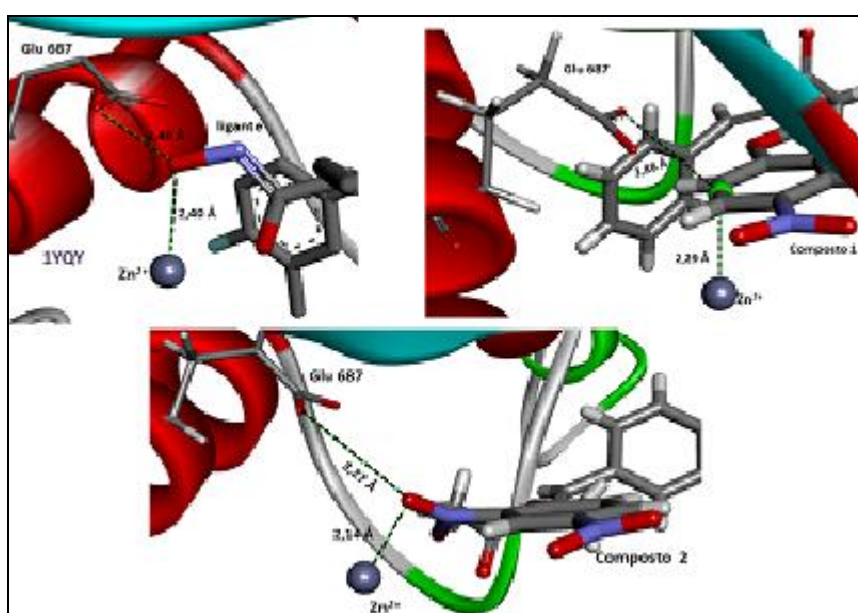


Fonte: Caracelli, I., Maganhi, S.H., Moran, P.J.S., de Paula, B.R.S., Delling, F.N. & Tiekink, E.R.T. (2014). *Acta Cryst.* E70, doi: 10.1107/S1600536814018819.

4.2 Estudos de docking

Em primeiro lugar, deve ser destacado que os Compostos 1 e 2 fazem a mesma rede de interação que o ligante cristalográfico e que conecta o átomo de zinco com o resíduo Glu687, o qual é fundamental para a atividade catalítica da protease (Figura 28), de forma que é possível concluir que ambos compostos são possíveis inibidores do Fator Letal, o que é importante.

Figura 28 - Comparação das interações com o resíduo Glu687 dos Compostos 1 e 2 e o ligante cristalográfico na estrutura de código pdb 1yqy.



Fonte: PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>

A análise das poses, posicionamento e conformação, dos Compostos 1 e 2 e do ligante cristalográfico (Figura 4.3) mostra que o Composto 2 roda o anel fenila para o lado oposto da His686, histidina catalítica, perdendo a interação com ela o que não acontece com o Composto 1 que coloca o anel fenila na mesma posição que o do ligante cristalográfico. Este resultado permite prever que o Composto 1 deverá ser um inibidor do LF melhor que o Composto 2. Este é o tipo de resultado esperado do docking molecular, qual seja, prever se um composto pode ter atividade inibidora e havendo vários compostos, poder discriminar entre eles a diferença na sua possível atividade biológica.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altomare, A.; Burla, M.C.; Camalli, M.; Cascarano, G.L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A.G.G., Polidori, G.; Spagna, R., *J. Appl. Cryst.* **32**, 115, 1999.
- Annamala, M.Kk.; Inampudi, K.K.L.; Guruprasa, D. L. *Bioinformation*, 1, 339, 2007.
- Brandenburg, K. *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 2006.
- Bruker: *APEX2 e HKL-SCALEPACK*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2009.
- Caracelli I.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E.R.T. *Coord. Chem. Rev.* **256**, 412, 2012.
- Caracelli, I.; Haiduc, I.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E.R.T. *Coord. Chem. Rev.* **257**, 2863, 2013.
- Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Machado, A.T.L.; Brocksom, T.J.; Ferreira, M.L.; Tiekink, E.R.T. *Acta Cryst.* **E67**, 3338, 2011.
- Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Maganhi, S.H.; Stefani, H.A.; Guadagnin, R.C.; Tiekink, E.R.T., *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 2155, 2010.
- Chemaxon: *Marvinsketch*. <http://www.chemaxon.com>
- Dalkas, G. A.; Papakyriakou, A.; Vlamis-Gardikas, A.; Spyroulias, G.A. *Protein Science*, **18**, 1774, 2009.
- Daszkiewicz, M. *CrystEngComm*, **15**, 10427, 2013.
- Ellis, C.A.; Michael A.M.; James S.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E.R.T. *CrystEngComm* **11**, 1352, 2009.
- Farrugia, L. J. *ORTEP3 for Windows*, *J. Appl. Cryst.* **30**, 565, 1997.
- Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst.* **45**, 849, 2012.
- Friedlander, A.M. *Curr. Clin. Top Infect. Dis.* **20**, 335, 2000.
- Hartshorn, M. J.; Verdonk, M.L.; Chessari, G.; Brewerton, S.C.; Mooij, W.T.M.; Mortenson, P.N.; Murray, C.W., *J. Med. Chem.*, **50**, 726, 2007.
- Hoi-Ling, S.; Sze-Tin, V.; Kong-Wai, T.; Maah, M.J.; Ng, S.-W.; Rahman, R.N. Zaliha, R.A.; Caracelli, I.; Ng, C.-H. *BioMetals*, **23**, 99, 2010.
- Hou, T.; Wang, J.; Chen, L.; Xu, X. *Protein Eng.*, **12**, 639, 1999.

- Jiao, S.; Kim, S.; Moayeri, M.; Crown, D.; Thai, A.; Cregar-Hernandez, L.; McKasson, L.; Sankaran, B.; Lehrer, A.; Wonga, T.; Johns, L.; Margosiak, S.A.; Leppla, S.H.; Johnson, A.T. *Bioorg. Med.Chem. Letters*, **22**, 2242, 2012.
- Jones, G.; Willett, P.; Glen, R.C., *J.Mol. Biol.*, **245**, 43, 1995.
- Jones, G.; Willett, P.; Glen, R.C.; Leach, A.R.; Taylor, R., *J. Mol. Biol.*, **267**, 727, 1997.
- Joshi, M.; Ebalunode, J. O.; Briggs, J.M. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **75**, 323, 2008.
- Krumrine, J.; Raubacher, F.; Brooijmans, N.; Kuntz, I. *Principles and methods of docking and ligand design*. In: *Structural Bioinformatics*, Wiley-Liss Inc., 2003.
- Lehn, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 1304, 1990.
- Maganhi, S.H. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de São Carlos, 2009.
- Meselson M.; Guillemin, J.; Hugh-Jones, M.; Langmuir, A.; Popova, I.; Shelokov, A.; Yampolskaya, O. *Science* **266**, 1202, 1994.
- Motley, D.M.; Walmsley, J.A.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E.R.T., *J. Chem. Cryst.* **39**, 364, 2009.
- Pannifer, A.D.; Wong, T.Y.; Schwarzenbacher, R.; Renatus, M.; Petosa, C.; Bienkowska, J.; Lacyk, D.B.; Collierk, R.J.; Leppla, S.H.; Hanna, P.; Liddington, R.C. *Nature*, **414**, 229, 2001.
- Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Cornell University Press, 1960.
- PDB-Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/>
- Santos, C.O.P.V. Dissertação de Mestrado. Instituto de Física e Química de São Carlos, USP. 1983.
- Schmidt, G.M.J., *Pure Appl. Chem.* **27**, 647, 1971.
- Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **A64**, 112, 2008.
- Shoop, W. L.; Xiong, Y.; Wiltsie, A.; Woods, J.; Guo, J.V.; Pivnichny, T.; Felcetto, B. F.; Bansal, M,A.; Cummings, R.T.; Cunningham, B.R.; Friedlander, A.M.; Douglas, C. M.; Patel, S.B.; Wisniewski, D.; Scapin, G.; Salowe, S.P.;

Zaller, D.M.; Chapman, K.T.; Scolnick, E.M.; Schmatz, D.M.; Bartizal, K.; MacCoss, M.; Hermes J. D. PNAS **102**, 7958, 2005.

Stefani, H.A.; Gueogjan, K.; Manarin, F.; Farsky, S.H.P.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Pizano, S.P.; Muscará, M.N.; Teixeira, S.A.; Santin, J.R.; Machado, I.D.; Bolonheis, S.M.; Curi, R.; Vinolo, M.A. Europ. J. Med. Chem. **58**, 117, 2012.

Taylor, R.; Kennard, O., J. Am. Chem. Soc. **104**, 5063, 1982.

Tiekink, E.R.T. (Org.) ; Zukerman-Schpector, J. (Org.) . *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*, 2nd Edition. Wiley, 2012.

Tiekink, E.R.T.; Zukerman-Schpector, J. CrystEngComm **11**, 1176, 2009.

Tiekink, E.R.T.; Zukerman-Schpector, J., Aust. J. Chem. **63**, 535, 2010.

Tiekink, E.R.T.; Zukerman-Schpector, J., Coord. Chem. Rev. **254**, 46, 2010.

Tonello, F. & Montecucco, C. Mol. Aspects Med, **30**, 431, 2009.

Tonello, F.; Naletto, L.; Romanello, V.; Dal Molin, F.; Montecucco, C. Biochem. Biophys. Res. Commun., **313**, 496, 2004.

Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Hartshorn, M. J.; Murray, C.W.; Taylor, R.D., Bioinformatics, **52**, 609, 2003.

www.foxnews.com/health/2014/06/20/cdc-says-86-lab-workers-possibly-exposed-to-live-anthrax-bacteria/

Zukerman-Schpector, J. Dissertação de Mestrado. Instituto de Física e Química de São Carlos, USP. 1982.

Zukerman-Schpector, J.; De Simone, C.A.; Olivato, P.R.; Cerqueira Jr, C.R.; Santos, J.M.M.; Tiekink, E.R.T. Acta Cryst. **E 66**, o1863, 2010.

Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I. . CrystEngComm **4**, 178, 2002.

Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, **171**, 73, 2001.

Zukerman-Schpector, J.; Maganhi, S.H.; Moran, P.J.S.; de Paula, B.R.S.; Nucci Jr, P.R.; Tiekink, E.R.T. Acta Cryst. **E70**, 2014. doi: 10.1107/S1600536814018327.

Zukerman-Schpector, J.; Otero-de-la-Roza, A.; Luaña, V.; Tiekink, E.R.T. Chem. Comm. **47**, 7608, 2011.

Zukerman-Schpector, J.; Vinhato, E.; Olivato, P.R.; Rodrigues, A.; Dal Colle, M.; Cerqueira Jr., C.R.; Arman, H.D.; Tiekink, E.R.T., Z. Kristallogr. **224**, 484, 2009.

Anexos

Crystal structure of (3*E*)-3-(4-nitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-oneJulio Zukerman-Schpector,^{a*} Stella H. Maganhi,^b Paulo J. S. Moran,^c Bruno R. S. de Paula,^c Paulo R. Nucci Jr^d and Edward R. T. Tiekink^e

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, ^bDepartamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, ^cInstituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13083-970 Campinas, SP, Brazil, ^dPrograma de Pós Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, and ^eDepartment of Chemistry, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia. *Correspondence e-mail: julio@power.ufscar.br

Received 10 August 2014; accepted 11 August 2014

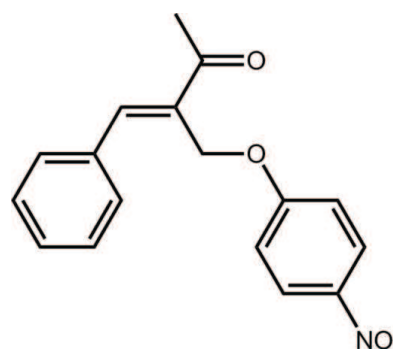
Edited by P. C. Healy, Griffith University, Australia

In the title compound, C₁₇H₁₅NO₄, the conformation about the C=C double bond [1.348 (2) Å] is *E* with the ketone group almost co-planar [C—C—C—C torsion angle = 7.2 (2)°] but the phenyl group twisted away [C—C—C—C = 160.93 (17)°]. The terminal aromatic rings are almost perpendicular to each other [dihedral angle = 81.61 (9)°] giving the molecule an overall U-shape. The crystal packing feature benzene-C—H...O(ketone) contacts that lead to supramolecular helical chains along the *b* axis. These are connected by π - π interactions between benzene and phenyl rings [intercentroid distance = 3.6648 (14) Å], resulting in the formation of a supramolecular layer in the *bc* plane.

Keywords: crystal structure; hydrogen bonding; π - π interactions.**CCDC reference:** 1018885

1. Related literature

For background to biotransformations mediated by *Saccharomyces cerevisiae*, see: Rodrigues *et al.* (2004); de Paula *et al.* (2013).



2. Experimental

2.1. Crystal data

C₁₇H₁₅NO₄
M_r = 297.30
Monoclinic, *P*2₁/*c*
a = 12.769 (3) Å
b = 9.4607 (2) Å
c = 13.0022 (4) Å
 β = 108.145 (1)°

V = 1492.6 (4) Å³
Z = 4
Mo *K* α radiation
 μ = 0.10 mm⁻¹
T = 290 K
0.52 × 0.23 × 0.12 mm

2.2. Data collection

Bruker Kappa APEXII CCD diffractometer
Absorption correction: multi-scan (*SADABS*; Sheldrick, 1996)
*T*_{min} = 0.686, *T*_{max} = 0.745

9377 measured reflections
2667 independent reflections
2118 reflections with *I* > 2 σ (*I*)
*R*_{int} = 0.021

2.3. Refinement

R[*F*² > 2 σ (*F*²)] = 0.038
wR(*F*²) = 0.113
S = 1.06
2667 reflections

201 parameters
H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max}$ = 0.16 e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min}$ = -0.12 e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C5—H5...O2 ⁱ	0.93	2.45	3.140 (2)	131

Symmetry code: (i) $-x, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.

Data collection: *APEX2* (Bruker, 2009); cell refinement: *SAINT* (Bruker, 2009); data reduction: *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SIR97* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012), *DIAMOND* (Brandenburg, 2006); software used to prepare material for publication: *Mercury* (Chemaxon, 2010) and *pubCIF* (Westrip, 2010).

Acknowledgements

We thank Professor Regina H. A. Santos from IQSC-USP for the data collection. The Brazilian agencies CNPq (305626/2013-2 to JZ-S), CAPES (808/2009 to JZ-S) and FAPESP

(2012/22524-9 to SHM) are acknowledged for financial support.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: HG5405).

References

Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.

Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany. Bruker (2009). *APEX2* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Chemaxon (2010). *Marvinsketch*. <http://www.chemaxon.com>

Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.

Paula, B. R. S. de, Zampieri, D. S., Rodrigues, J. A. R. & Moran, P. J. S. (2013). *Tetrahedron: Asymmetry*, **24**, 973–981.

Rodrigues, J. A. R., Moran, P. J. S., Conceição, G. J. A. & Fardelone, L. C. (2004). *Food Technol. Biotechnol.* **42**, 295–303.

Sheldrick, G. M. (1996). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

1 supporting information

2 **Crystal structure of (3*E*)-3-(4-nitrophenoxyethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one**3 **Julio Zukerman-Schpector,* Stella H. Maganhi, Paulo J. S. Moran, Bruno R. S. de Paula, Paulo**
4 **R. Nucci Jr and Edward R. T. Tiekink**5 **S1. Chemical context**6 **S2. Structural commentary**

7 As part of a continuing interest in biotransformations mediated by *Saccharomyces cerevisiae*, such as the bio-reduction
8 of α -haloketones and enones (Rodrigues *et al.*, 2004), the title compound, (3*E*)-3-(4-nitrophenoxyethyl)-4-phenylbut-3-
9 en-2-one, was synthesised to be used as a substrate in order to compare its behaviour with that of 3-halomethyl-4-
10 phenyl-3-buten-2-ones analogues (de Paula *et al.*, 2013). Herein, the crystal structure determination and spectroscopic
11 details are described.

12 The conformation about the ethene bond in the title compound, Fig. 1, is *E*. The ketone group is almost co-planar with
13 the double bond as seen in the C11—C8—C9—C10 torsion angle of 7.2 (2)° but the phenyl group is twisted away [C8—
14 C11—C12—C17 160.93 (17)°]. The nitro group is co-planar with the benzene ring to which it is attached [O3—N—C4
15 —C5 = 177.32 (17)°]. The terminal aromatic rings are almost perpendicular [dihedral angle = 81.61 (9)°] to each other so
16 that overall the molecule has the shape of the letter U.

17 In the crystal packing, C5—H \cdots O2 contacts, Table 1, lead to supramolecular helical chains along the *b* axis and these
18 are connected by π — π interactions between benzene and phenyl rings [inter-centroid distance = 3.6648 (14) Å; inter-
19 planar angle = 2.70 (9)° for symmetry operation: *x*, 3/2-*y*, -1/2+*z*] to form a supramolecular layer in the *bc* plane, Fig. 2.

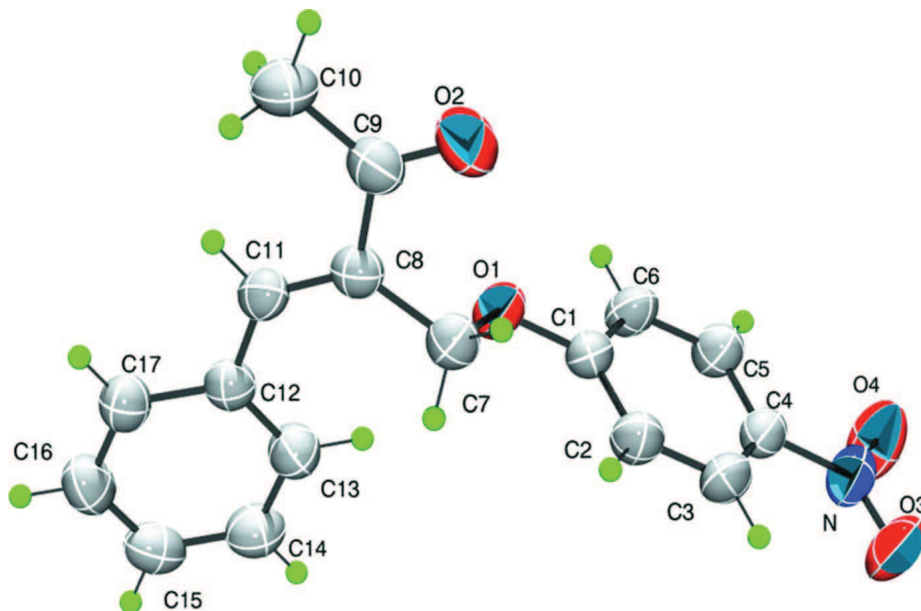
20 **S3. Supramolecular features**21 **S4. Database survey**22 **S5. Synthesis and crystallization**

23 Potassium carbonate (1.66 g, 12 mmol) was added to a solution of 4-nitrophenol (1.53 g, 11 mmol) and 3-bromo-
24 methyl-4-phenyl-3-buten-2-one (2.39 g, 10 mmol) in acetone (10 mL). The reaction mixture was stirred for 6 h. Then,
25 water (100 mL) was added and the product extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic layer was washed
26 with brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the product purified by
27 column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:2) to afford 3-(4-nitrophenoxyethyl)-4-phenyl-3-buten-2-one as a
28 colourless solid. The product was recrystallized by slow evaporation of a 1:4 mixture of hexane and dichloromethane.
29 The crystallised isomer, was shown by crystallography to be the *E* isomer; M.pt: 398.6–399.6 K. ¹H NMR (CDCl₃, 400
30 MHz): δ 2.54 (3*H*, s), 4.93 (2*H*, s), 6.99–8.21 (9*H*, m), 7.92 (1*H*, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.0, 62.3, 114.9,
31 125.9, 128.9, 129.6, 130.1, 134.1, 135.0, 141.8, 146.3, 163.5, 198.2. ESI±HRMS ((*M*+*H*)⁺) calcd.: 298.1079; found:
32 298.1049.

33 **S6. Refinement**

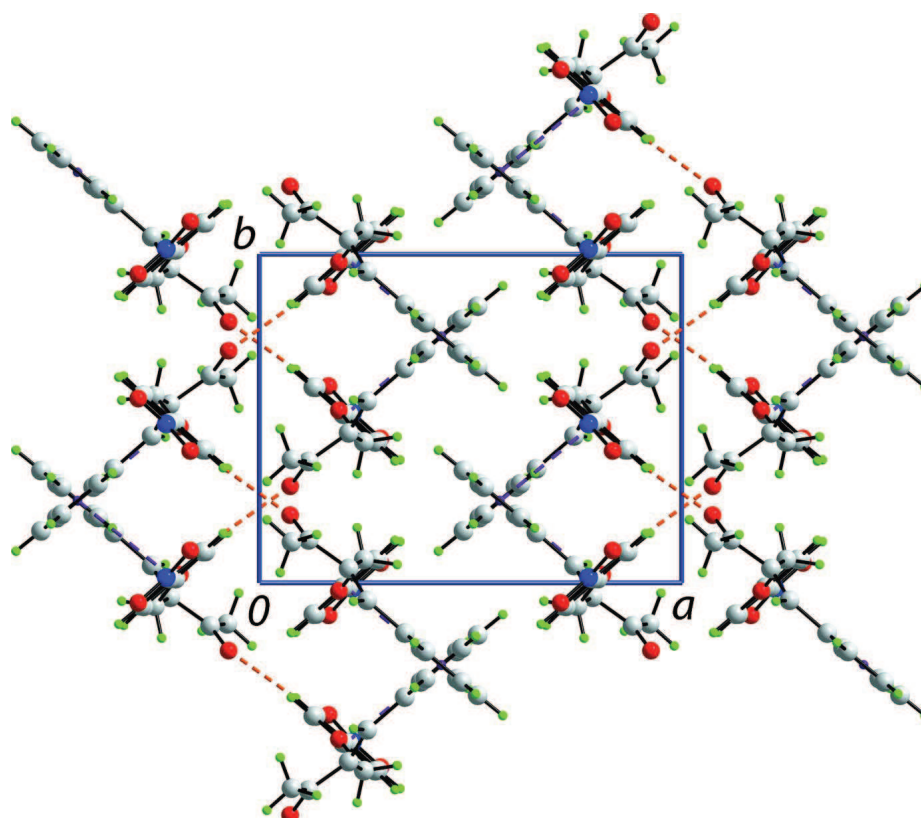
34 Carbon-bound H-atoms were placed in calculated positions (C—H 0.93 to 0.97 Å) and were included in the refinement in
35 the riding model approximation, with $U_{iso}(H) = 1.2-1.5U_{eq}(C)$.

fig1.tif

36 **Figure 1**

37 The molecular structure of the title showing the atom-labelling scheme and displacement ellipsoids at the 50% probability
38 level.

fig2.tif

39 **Figure 2**

40 A view of unit-cell contents in projection down the *c* axis. The C—H···O and π — π contacts are shown as orange and
 41 purple dashed lines, respectively.

42 **(I)**43 *Crystal data*44 $C_{17}H_{15}NO_4$ 45 $M_r = 297.30$ 46 Monoclinic, $P2_1/c$ 47 Hall symbol: $-P\ 2ybc$ 48 $a = 12.769\ (3)\ \text{\AA}$ 49 $b = 9.4607\ (2)\ \text{\AA}$ 50 $c = 13.0022\ (4)\ \text{\AA}$ 51 $\beta = 108.145\ (1)^\circ$ 52 $V = 1492.6\ (4)\ \text{\AA}^3$ 53 $Z = 4$ $F(000) = 624$ $D_x = 1.323\ \text{Mg m}^{-3}$ Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073\ \text{\AA}$

Cell parameters from 3883 reflections

 $\theta = 2.7\text{--}25.1^\circ$ $\mu = 0.10\ \text{mm}^{-1}$ $T = 290\ \text{K}$

Irregular, colourless

 $0.52 \times 0.23 \times 0.12\ \text{mm}$ 54 *Data collection*55 Bruker Kappa APEXII CCD
diffractometer

56 Radiation source: fine-focus sealed tube

57 Graphite monochromator

58 ω and ϕ scans59 Absorption correction: multi-scan
(*SADABS*; Sheldrick, 1996)60 $T_{\min} = 0.686$, $T_{\max} = 0.745$

9377 measured reflections

2667 independent reflections

2118 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.021$ $\theta_{\max} = 25.2^\circ$, $\theta_{\min} = 1.7^\circ$ $h = -9 \rightarrow 15$ $k = -11 \rightarrow 8$ $l = -15 \rightarrow 13$

61 *Refinement*

62	Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
63	Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
64	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0515P)^2 + 0.3426P]$
65	$wR(F^2) = 0.113$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
66	$S = 1.06$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
67	2667 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
68	201 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.12 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
69	0 restraints	Extinction correction: <i>SHELXL</i> , $F_c^* = kFc[1 + 0.001xFc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
70	Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction coefficient: 0.0115 (17)
71	Secondary atom site location: difference Fourier map	

72 *Special details*

- 73 **Geometry.** All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.
- 74 **Refinement.** Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

75 *Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)*

76	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	
77	O1	0.18817 (9)	0.97520 (13)	0.36449 (8)	0.0543 (3)
78	O2	0.07283 (12)	1.20609 (17)	0.47397 (12)	0.0841 (5)
79	O3	0.28681 (13)	1.06055 (17)	-0.07967 (11)	0.0831 (5)
80	O4	0.16374 (15)	0.90131 (18)	-0.12490 (11)	0.0920 (5)
81	N	0.22052 (14)	0.98328 (17)	-0.05788 (12)	0.0623 (4)
82	C1	0.19856 (12)	0.98711 (17)	0.26230 (12)	0.0448 (4)
83	C2	0.27428 (14)	1.07139 (18)	0.23691 (13)	0.0522 (4)
84	H2	0.3210	1.1291	0.2893	0.063*
85	C3	0.28067 (14)	1.06981 (18)	0.13101 (14)	0.0538 (4)
86	H3	0.3328	1.1257	0.1139	0.065*
87	C4	0.21123 (13)	0.98717 (17)	0.05269 (12)	0.0483 (4)
88	C5	0.13386 (14)	0.90499 (19)	0.07617 (13)	0.0541 (4)
89	H5	0.0858	0.8499	0.0227	0.065*
90	C6	0.12779 (14)	0.90476 (19)	0.18155 (13)	0.0528 (4)
91	H6	0.0755	0.8485	0.1981	0.063*
92	C7	0.24741 (14)	1.07108 (18)	0.44897 (12)	0.0503 (4)
93	H7A	0.2314	1.1681	0.4251	0.060*
94	H7B	0.3261	1.0557	0.4664	0.060*
95	C8	0.21127 (13)	1.04372 (17)	0.54754 (12)	0.0473 (4)
96	C9	0.11652 (14)	1.13064 (19)	0.55156 (14)	0.0559 (4)
97	C10	0.07616 (17)	1.1245 (2)	0.64904 (16)	0.0726 (6)
98	H10A	0.0178	1.1918	0.6405	0.109*
99	H10B	0.1358	1.1466	0.7131	0.109*

supporting information

100	H10C	0.0492	1.0313	0.6555	0.109*
101	C11	0.25497 (13)	0.94713 (18)	0.62529 (12)	0.0475 (4)
102	H11	0.2227	0.9440	0.6803	0.057*
103	C12	0.34410 (13)	0.84741 (17)	0.63703 (12)	0.0459 (4)
104	C13	0.38193 (14)	0.80114 (19)	0.55154 (14)	0.0550 (4)
105	H13	0.3484	0.8336	0.4815	0.066*
106	C14	0.46774 (15)	0.7087 (2)	0.57213 (15)	0.0612 (5)
107	H14	0.4936	0.6793	0.5162	0.073*
108	C15	0.51684 (15)	0.65826 (19)	0.67625 (16)	0.0611 (5)
109	H15	0.5762	0.5964	0.6894	0.073*
110	C16	0.47913 (15)	0.69833 (19)	0.76078 (15)	0.0608 (5)
111	H16	0.5117	0.6624	0.8300	0.073*
112	C17	0.39348 (15)	0.79129 (18)	0.74136 (13)	0.0531 (4)
113	H17	0.3673	0.8180	0.7977	0.064*

114 Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}	
116	O1	0.0564 (7)	0.0642 (7)	0.0451 (6)	-0.0149 (6)	0.0200 (5)	-0.0061 (5)
117	O2	0.0779 (10)	0.0976 (11)	0.0751 (9)	0.0393 (9)	0.0214 (7)	0.0182 (8)
118	O3	0.0911 (11)	0.0998 (11)	0.0756 (9)	-0.0136 (9)	0.0507 (8)	0.0119 (8)
119	O4	0.1264 (13)	0.1010 (12)	0.0552 (8)	-0.0303 (11)	0.0376 (8)	-0.0145 (8)
120	N	0.0741 (11)	0.0658 (10)	0.0540 (9)	0.0029 (9)	0.0300 (8)	0.0076 (8)
121	C1	0.0415 (8)	0.0499 (9)	0.0447 (8)	0.0009 (7)	0.0157 (7)	0.0023 (7)
122	C2	0.0462 (9)	0.0575 (10)	0.0518 (9)	-0.0100 (8)	0.0135 (7)	-0.0011 (8)
123	C3	0.0481 (9)	0.0578 (10)	0.0591 (10)	-0.0071 (8)	0.0221 (8)	0.0081 (8)
124	C4	0.0495 (9)	0.0511 (9)	0.0481 (8)	0.0033 (8)	0.0208 (7)	0.0057 (7)
125	C5	0.0525 (10)	0.0609 (10)	0.0489 (9)	-0.0106 (8)	0.0160 (7)	-0.0052 (8)
126	C6	0.0478 (9)	0.0622 (10)	0.0518 (9)	-0.0138 (8)	0.0203 (7)	-0.0042 (8)
127	C7	0.0500 (9)	0.0507 (9)	0.0492 (9)	-0.0047 (8)	0.0139 (7)	-0.0037 (7)
128	C8	0.0444 (9)	0.0505 (9)	0.0458 (8)	-0.0007 (7)	0.0124 (7)	-0.0064 (7)
129	C9	0.0490 (10)	0.0609 (11)	0.0543 (10)	0.0056 (9)	0.0111 (8)	-0.0054 (8)
130	C10	0.0601 (12)	0.0882 (15)	0.0759 (12)	0.0178 (11)	0.0303 (10)	-0.0007 (11)
131	C11	0.0457 (9)	0.0556 (9)	0.0421 (8)	-0.0020 (8)	0.0149 (7)	-0.0065 (7)
132	C12	0.0434 (9)	0.0458 (8)	0.0475 (8)	-0.0036 (7)	0.0127 (7)	-0.0038 (7)
133	C13	0.0553 (10)	0.0597 (10)	0.0502 (9)	0.0060 (9)	0.0166 (8)	-0.0012 (8)
134	C14	0.0585 (11)	0.0613 (11)	0.0695 (11)	0.0063 (9)	0.0282 (9)	-0.0033 (9)
135	C15	0.0475 (10)	0.0535 (10)	0.0817 (13)	0.0032 (8)	0.0193 (9)	0.0038 (9)
136	C16	0.0577 (11)	0.0582 (11)	0.0610 (10)	0.0024 (9)	0.0104 (8)	0.0111 (8)
137	C17	0.0568 (10)	0.0517 (10)	0.0506 (9)	-0.0025 (8)	0.0164 (7)	0.0007 (7)

138 Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

139	O1—C1	1.3804 (17)	C8—C11	1.348 (2)
140	O1—C7	1.4436 (19)	C8—C9	1.477 (2)
141	O2—C9	1.220 (2)	C9—C10	1.511 (3)
142	O3—N	1.217 (2)	C10—H10A	0.9600
143	O4—N	1.222 (2)	C10—H10B	0.9600

supporting information

144	N—C4	1.479 (2)	C10—H10C	0.9600
145	C1—C2	1.371 (2)	C11—C12	1.449 (2)
146	C1—C6	1.391 (2)	C11—H11	0.9300
147	C2—C3	1.405 (2)	C12—C17	1.409 (2)
148	C2—H2	0.9300	C12—C13	1.412 (2)
149	C3—C4	1.368 (2)	C13—C14	1.362 (2)
150	C3—H3	0.9300	C13—H13	0.9300
151	C4—C5	1.364 (2)	C14—C15	1.388 (3)
152	C5—C6	1.396 (2)	C14—H14	0.9300
153	C5—H5	0.9300	C15—C16	1.383 (3)
154	C6—H6	0.9300	C15—H15	0.9300
155	C7—C8	1.514 (2)	C16—C17	1.364 (2)
156	C7—H7A	0.9700	C16—H16	0.9300
157	C7—H7B	0.9700	C17—H17	0.9300
158				
159	C1—O1—C7	119.76 (12)	O2—C9—C8	117.72 (16)
160	O3—N—O4	121.10 (16)	O2—C9—C10	121.91 (16)
161	O3—N—C4	118.91 (16)	C8—C9—C10	120.37 (15)
162	O4—N—C4	119.97 (15)	C9—C10—H10A	109.5
163	C2—C1—O1	124.46 (14)	C9—C10—H10B	109.5
164	C2—C1—C6	119.02 (14)	H10A—C10—H10B	109.5
165	O1—C1—C6	116.50 (13)	C9—C10—H10C	109.5
166	C1—C2—C3	119.38 (15)	H10A—C10—H10C	109.5
167	C1—C2—H2	120.3	H10B—C10—H10C	109.5
168	C3—C2—H2	120.3	C8—C11—C12	130.43 (15)
169	C4—C3—C2	120.91 (15)	C8—C11—H11	114.8
170	C4—C3—H3	119.5	C12—C11—H11	114.8
171	C2—C3—H3	119.5	C17—C12—C13	118.71 (15)
172	C5—C4—C3	120.38 (15)	C17—C12—C11	116.61 (14)
173	C5—C4—N	119.08 (15)	C13—C12—C11	124.66 (14)
174	C3—C4—N	120.53 (15)	C14—C13—C12	119.73 (16)
175	C4—C5—C6	119.06 (15)	C14—C13—H13	120.1
176	C4—C5—H5	120.5	C12—C13—H13	120.1
177	C6—C5—H5	120.5	C13—C14—C15	120.28 (17)
178	C1—C6—C5	121.22 (15)	C13—C14—H14	119.9
179	C1—C6—H6	119.4	C15—C14—H14	119.9
180	C5—C6—H6	119.4	C16—C15—C14	121.17 (17)
181	O1—C7—C8	108.12 (13)	C16—C15—H15	119.4
182	O1—C7—H7A	110.1	C14—C15—H15	119.4
183	C8—C7—H7A	110.1	C17—C16—C15	119.14 (17)
184	O1—C7—H7B	110.1	C17—C16—H16	120.4
185	C8—C7—H7B	110.1	C15—C16—H16	120.4
186	H7A—C7—H7B	108.4	C16—C17—C12	120.90 (16)
187	C11—C8—C9	120.21 (15)	C16—C17—H17	119.5
188	C11—C8—C7	125.92 (15)	C12—C17—H17	119.5
189	C9—C8—C7	113.82 (14)		
190				
191	C7—O1—C1—C2	10.0 (2)	O1—C7—C8—C9	-90.67 (16)

supporting information

192	C7—O1—C1—C6	-171.34 (14)	C11—C8—C9—O2	-172.68 (17)
193	O1—C1—C2—C3	176.97 (15)	C7—C8—C9—O2	5.0 (2)
194	C6—C1—C2—C3	-1.7 (2)	C11—C8—C9—C10	7.2 (2)
195	C1—C2—C3—C4	1.1 (3)	C7—C8—C9—C10	-175.10 (16)
196	C2—C3—C4—C5	0.3 (3)	C9—C8—C11—C12	177.64 (16)
197	C2—C3—C4—N	-178.36 (15)	C7—C8—C11—C12	0.2 (3)
198	O3—N—C4—C5	177.32 (17)	C8—C11—C12—C17	160.93 (17)
199	O4—N—C4—C5	-4.2 (3)	C8—C11—C12—C13	-20.7 (3)
200	O3—N—C4—C3	-4.0 (3)	C17—C12—C13—C14	-2.8 (3)
201	O4—N—C4—C3	174.52 (17)	C11—C12—C13—C14	178.89 (16)
202	C3—C4—C5—C6	-1.0 (3)	C12—C13—C14—C15	1.0 (3)
203	N—C4—C5—C6	177.68 (15)	C13—C14—C15—C16	1.0 (3)
204	C2—C1—C6—C5	1.0 (3)	C14—C15—C16—C17	-1.3 (3)
205	O1—C1—C6—C5	-177.76 (15)	C15—C16—C17—C12	-0.6 (3)
206	C4—C5—C6—C1	0.4 (3)	C13—C12—C17—C16	2.6 (2)
207	C1—O1—C7—C8	174.07 (13)	C11—C12—C17—C16	-178.98 (16)
208	O1—C7—C8—C11	86.91 (19)		

209 Hydrogen-bond geometry (Å, °)

210	<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H	H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>
211	C5—H5 \cdots O2 ⁱ	0.93	2.45	3.140 (2)	131

212 Symmetry code: (i) $-x, y-1/2, -z+1/2$.



YOU WILL AUTOMATICALLY BE SENT DETAILS OF HOW TO DOWNLOAD
AN ELECTRONIC REPRINT OF YOUR PAPER, FREE OF CHARGE.
PRINTED REPRINTS MAY BE PURCHASED USING THIS FORM.

Please scan your order and send to checkin@iucr.org

INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY

5 Abbey Square
Chester CH1 2HU, England.

VAT No. GB 161 9034 76

Article No.: E141832-HG5405

Title of article Crystal structure of (3E)-3-(4-nitrophenoxyethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one

Name Julio Zukerman-Schpector

Address Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil

E-mail address (for electronic reprints) julio@power.ufscar.br

DIGITAL PRINTED REPRINTS

I wish to order paid reprints

These reprints will be sent to the address given above. If the above address or e-mail address is not correct, please indicate an alternative:

PAYMENT

Charge for reprints USD Total charge USD

A cheque for USD payable to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY** is enclosed

An official purchase order made out to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY** is enclosed will follow

Purchase order No.

Please invoice me

I wish to pay by credit card

Date

Signature

DIGITAL PRINTED REPRINTS

An electronic reprint is supplied free of charge.

Printed reprints without limit of number may be purchased at the prices given in the table below. The requirements of all joint authors, if any, and of their laboratories should be included in a single order, specifically ordered on the form overleaf. All orders for reprints must be submitted promptly.

Prices for reprints are given below in **United States dollars** and include postage.

Number of reprints required	Size of paper (in printed pages)				
	1–2	3–4	5–8	9–16	Additional 8's
50	184	268	372	560	246
100	278	402	556	842	370
150	368	534	740	1122	490
200	456	664	920	1400	610
Additional 50's	86	128	178	276	116

PAYMENT AND ORDERING

Cheques should be in **United States dollars** payable to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY**. Official purchase orders should be made out to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY**.

Orders should be returned by email to checkin@iucr.org

ENQUIRIES

Enquiries concerning reprints should be sent to support@iucr.org.

Crystal structure of (3*E*)-3-(2,4-dinitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-oneIgnez Caracelli,^{a*} Stella H. Maganhi,^a Paulo J. S. Moran,^b Bruno R. S. de Paula,^b Felix N. Delling^c and Edward R. T. Tiekink^d

^aBioMat-Departamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, ^bInstituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13083-970 Campinas, SP, Brazil, ^cDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, and ^dDepartment of Chemistry, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia. *Correspondence e-mail: ignez@ufscar.br

Received 15 August 2014; accepted 19 August 2014

Edited by P. C. Healy, Griffith University, Australia

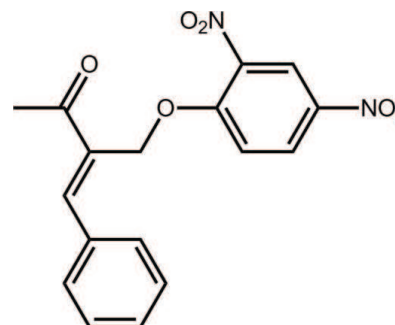
In the title compound, C₁₇H₁₄N₂O₆, the conformation about the C=C double bond [1.345 (2) Å] is *E*, with the ketone moiety almost coplanar [C—C—C—C torsion angle = 9.5 (2)°] along with the phenyl ring [C—C—C—C = 5.9 (2)°]. The aromatic rings are almost perpendicular to each other [dihedral angle = 86.66 (7)°]. The 4-nitro moiety is approximately coplanar with the benzene ring to which it is attached [O—N—C—C = 4.2 (2)°], whereas the one in the *ortho* position is twisted [O—N—C—C = 138.28 (13)°]. The molecules associate *via* C—H...O interactions, involving both O atoms from the 2-nitro group, to form a helical supramolecular chain along [010]. Nitro–nitro N...O interactions [2.8461 (19) Å] connect the chains into layers that stack along [001].

Keywords: crystal structure; hydrogen bonding; π – π interactions.

CCDC reference: 1020026

1. Related literature

For background to biotransformations mediated by *Saccharomyces cerevisiae*, see: Rodrigues *et al.* (2004); de Paula *et al.* (2013). For a related structure, see: Zukerman-Schpector *et al.* (2014). For interactions between nitro groups, see: Daszkiewicz (2013).



2. Experimental

2.1. Crystal data

C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆	$V = 1624.82 (14) \text{ \AA}^3$
$M_r = 342.30$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation
$a = 12.8459 (6) \text{ \AA}$	$\mu = 0.11 \text{ mm}^{-1}$
$b = 7.6983 (4) \text{ \AA}$	$T = 290 \text{ K}$
$c = 19.4283 (8) \text{ \AA}$	$0.66 \times 0.45 \times 0.28 \text{ mm}$
$\beta = 122.254 (2)^\circ$	

2.2. Data collection

Bruker Kappa APEXII CCD diffractometer	10435 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 1996)	2957 independent reflections
$T_{\min} = 0.699$, $T_{\max} = 0.745$	2630 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.019$

2.3. Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$	228 parameters
$wR(F^2) = 0.101$	H-atom parameters constrained
$S = 1.04$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
2957 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$

Table 1
Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C6—H6...O5 ⁱ	0.93	2.41	3.1375 (18)	135
C16—H16...O6 ⁱⁱ	0.93	2.58	3.292 (3)	134

Symmetry codes: (i) $x, y + 1, z$; (ii) $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.

Data collection: APEX2 (Bruker, 2009); cell refinement: SAINT (Bruker, 2009); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SIR97 (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); molecular graphics: ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 2012), QMol (Gans & Shalloway, 2001) and DIAMOND (Brandenburg, 2006); software used to prepare material for publication: MarvinSketch (ChemAxon, 2010) and publCIF (Westrip, 2010).

Acknowledgements

We thank Professor Regina H. A. Santos from IQSC-USP for the data collection. The Brazilian agencies CNPq (306121/2013-1 to IC), CAPES (808/2009 to IC) and FAPESP (2012/22524-9 to SHM) are acknowledged for financial support.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: HG5406).

References

Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.

Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.

Bruker (2009). *APEX2* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

ChemAxon (2010). *Marvinsketch*. <http://www.chemaxon.com>

Daszkiewicz, M. (2013). *CrystEngComm*, **15**, 10427–10430.

Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.

Gans, J. & Shalloway, D. (2001). *J. Mol. Graph. Model.* **19**, 557–559.

Paula, B. R. S. de, Zampieri, D. S., Rodrigues, J. A. R. & Moran, P. J. S. (2013). *Tetrahedron Asymmetry*, **24**, 973–981.

Rodrigues, J. A. R., Moran, P. J. S., Conceição, G. J. A. & Fardelone, L. C. (2004). *Food Technol. Biotechnol.* **42**, 295–303.

Sheldrick, G. M. (1996). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst. A* **64**, 112–122.

Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

Zukerman-Schpector, J., Maganhi, S. H., Moran, P. J. S., de Paula, B. R. S., Nucci, P. R. & Tiekink, E. R. T. (2014). *Acta Cryst. E* **70**, o1020–o1021.

172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228

1 supporting information

2 **Crystal structure of (3E)-3-(2,4-dinitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one**3 **Ignez Caracelli,* Stella H. Maganhi, Paulo J. S. Moran, Bruno R. S. de Paula, Felix N. Delling**
4 **and Edward R. T. Tiekink**5 **S1. Chemical context**6 **S2. Structural commentary**

7 In the context of the study of biotransformation reactions mediated by *Saccharomyces cerevisiae*, such as the bio-
8 reduction of α -haloketones and enones (Rodrigues *et al.*, 2004), the title compound, (3E)-3-(2,4-dinitrophenoxy-
9 methyl)-4-phenylbut-3-en-2-one, (I), as well as its 4-nitrophenylmethyl analogue, i.e. (3E)-3-(4-nitrophenoxymethyl)-4-
10 phenylbut-3-en-2-one, (II), (Zukerman-Schpector *et al.* 2014), were synthesised to be used as substrates in order to
11 compare their behaviour with that of the 3-halomethyl-4-phenyl-3-buten-2-ones analogues (de Paula *et al.*, 2013). Herein,
12 the crystal structure determination and spectroscopic details of (I) are described.

13 In (I), the conformation about the C=C double bond [1.345 (2) Å] is *E*. The ketone moiety almost co-planar [C11–C8–
14 C9–C10 torsion angle = 9.5 (2) °] with the double bond but the phenyl ring is twisted [C8–C11–C12–C17 =
15 -150.23 (16)°]. The aromatic rings are almost perpendicular to each other [dihedral angle = 86.66 (7)°]. The *p*-nitro
16 moiety is approximately co-planar with the benzene ring to which it is attached [O3–N1–C4–C5 = -175.29 (14) °] while
17 the the one in the *o*-position is twisted [O5–N2–C2–C3 = -40.76 (17)°].

18 Fig. 2 shows an overlay diagram of (I) and the inverted molecule of (II) (Zukerman-Schpector *et al.* 2014). Clearly, the
19 two molecules adopt very similar conformations.

20 In the crystal packing, molecules associate *via* C—H···O interactions, whereby the O atoms of the *o*-nitro group interact
21 with H derived from a benzene or a phenyl ring, leading to a supramolecular helical chain along [0 1 0]; Fig. 2. There
22 also N···O5 interactions [2.8461 (19) Å], i.e. nitro···nitro interactions (Daszkiewicz, 2013), that link the chains into a
23 layer. Layers stack along [0 0 1] without specific intermolecular interactions between them, Fig. 3.

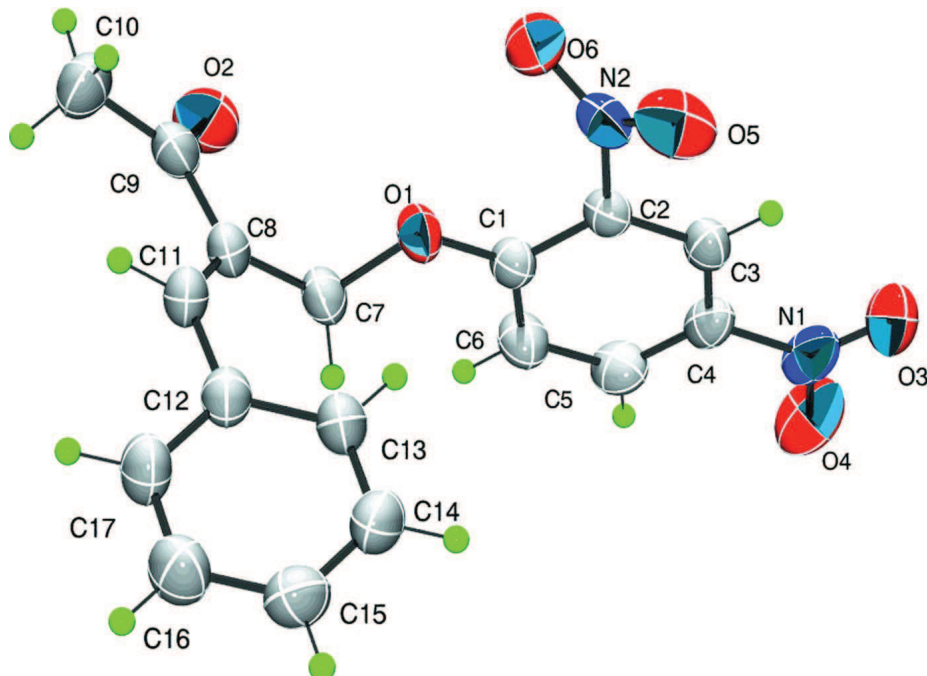
24 **S3. Supramolecular features**25 **S4. Database survey**26 **S5. Synthesis and crystallization**

27 Potassium carbonate (232 mg, 2.4 mmol) and 2,4-dinitrophenol (368 mg, 2 mmol) were added to a solution of 4-nitro-
28 phenol (1.53 g, 11 mmol) and 3-bromomethyl-4-phenyl-3-buten-2-one (478 mg, 2 mmol) in dry acetone (4 mL). The
29 reaction mixture was stirred for 16 hours and then filtered. The solvent was evaporated and the residue was purified by
30 column chromatography (hexane/EtOAc, 80:20) to afford the product as a colourless solid in 75% yield. The product was
31 recrystallized by slow evaporation of a 2:1 dichloromethane/hexane mixture. *M.p.*: 442.2–442.8 K. ¹H NMR (CD₂Cl₂,
32 400 MHz): δ 2.52 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.41 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.43–7.56 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.42 (dd, 1H, *J* = 2.8,
33 9.2 Hz), 8.72 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz). ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 150 MHz): δ 26.2, 64.7, 116.1, 122.3, 129.5, 129.7, 130.2, 130.8,
34 134.5, 134.6, 139.8, 140.9, 148.1, 157.0, 198.4.

35 **S6. Refinement**

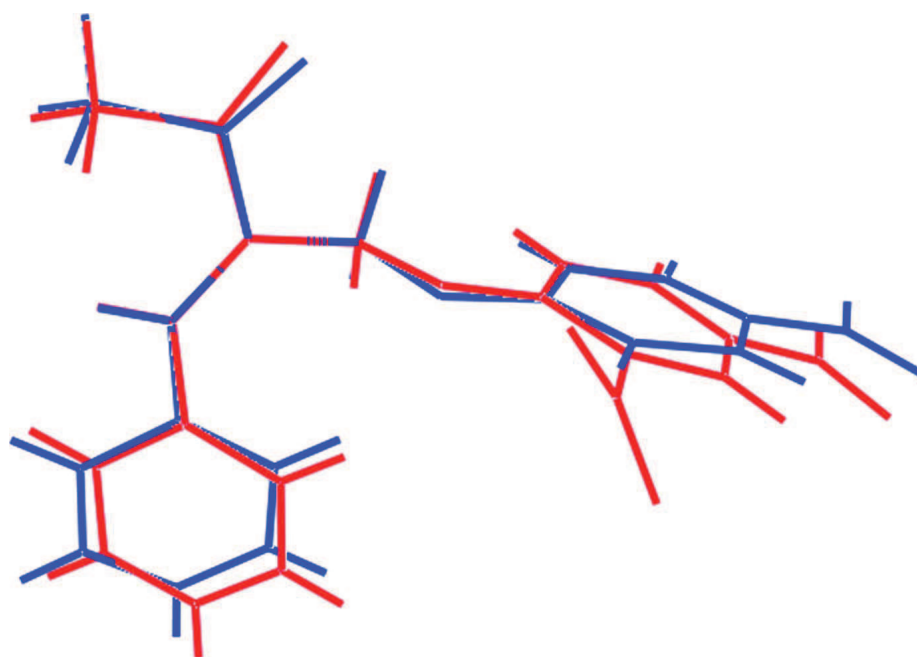
36 Carbon-bound H-atoms were placed in calculated positions (C—H 0.93 to 0.97 Å) and were included in the refinement in
37 the riding model approximation, with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ and $1.5U_{eq}(\text{methyl-C})$.

fig1.tif

38 **Figure 1**

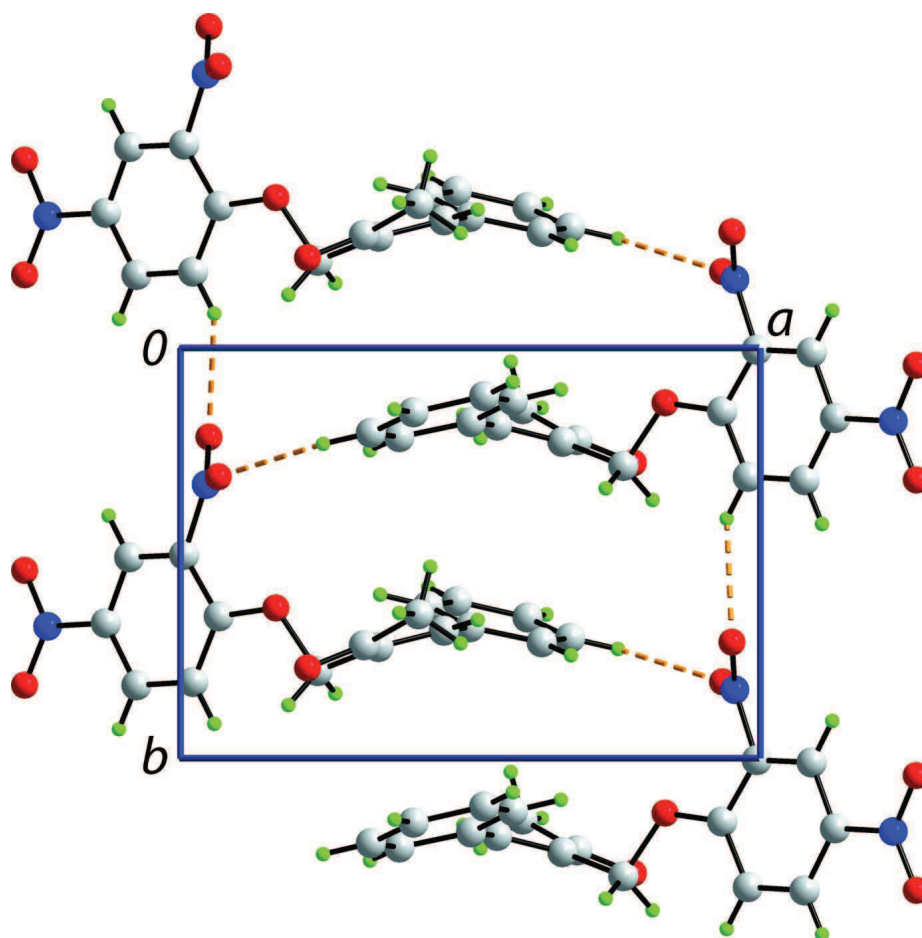
39 The molecular structure of the title showing the atom-labelling scheme and displacement ellipsoids at the 50% probability
40 level.

fig2.tif



- 41 **Figure 2**
42 Overlay diagram of (I), red image, with inverted (II), blue image, drawn so that the $C=C-C(\text{phenyl})$ atoms are
43 overlapped.

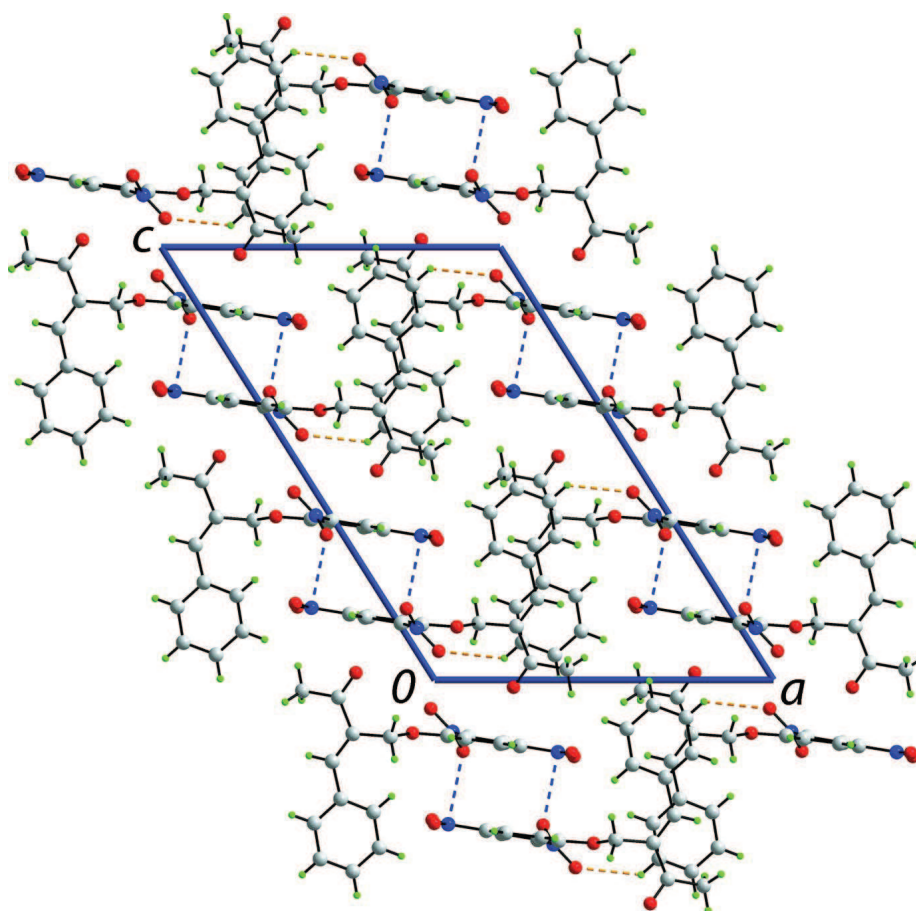
fig3.tif



44 **Figure 3**

45 A view of helical supramolecular chain along $[0\ 1\ 0]$. The C—H...O contacts are shown as orange dashed lines.

fig4.tif

46 **Figure 4**

47 A view of unit-cell contents in projection down the *b* axis. The C—H...O and N...O contacts are shown as orange and
 48 blue dashed lines, respectively.

49 **(3E)-3-(2,4-Dinitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one**50 *Crystal data*51 $C_{17}H_{14}N_2O_6$ 52 $M_r = 342.30$ 53 Monoclinic, $P2_1/c$ 54 Hall symbol: $-P\ 2_1/c$ 55 $a = 12.8459$ (6) Å56 $b = 7.6983$ (4) Å57 $c = 19.4283$ (8) Å58 $\beta = 122.254$ (2)°59 $V = 1624.82$ (14) Å³60 $Z = 4$ $F(000) = 712$ $D_x = 1.399$ Mg m⁻³Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 6161 reflections

 $\theta = 2.9$ – 25.3 ° $\mu = 0.11$ mm⁻¹ $T = 290$ K

Irregular, colourless

 $0.66 \times 0.45 \times 0.28$ mm61 *Data collection*62 Bruker Kappa APEXII CCD
diffractometer

63 Radiation source: fine-focus sealed tube

64 Graphite monochromator

65 ω and φ scansAbsorption correction: multi-scan
(*SADABS*; Sheldrick, 1996) $T_{\min} = 0.699$, $T_{\max} = 0.745$

10435 measured reflections

2957 independent reflections

66	2630 reflections with $I > 2\sigma(I)$	$h = -10 \rightarrow 15$
67	$R_{\text{int}} = 0.019$	$k = -7 \rightarrow 9$
68	$\theta_{\text{max}} = 25.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.9^\circ$	$l = -23 \rightarrow 19$
69	<i>Refinement</i>	
70	Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from
71	Least-squares matrix: full	neighbouring sites
72	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$	H-atom parameters constrained
73	$wR(F^2) = 0.101$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.047P)^2 + 0.4196P]$
74	$S = 1.04$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
75	2957 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
76	228 parameters	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
77	0 restraints	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
78	Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: <i>SHELXL97</i> (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
79	Secondary atom site location: difference Fourier map	Extinction coefficient: 0.0323 (19)

80 *Special details*

81 **Geometry.** All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

82 **Refinement.** Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

83 *Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)*

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	
85	C1	0.93401 (11)	0.15407 (17)	0.37127 (8)	0.0384 (3)
86	C2	0.99377 (11)	0.00425 (16)	0.36899 (7)	0.0364 (3)
87	C3	1.08837 (11)	0.01022 (18)	0.35523 (8)	0.0409 (3)
88	H3	1.1239	-0.0912	0.3510	0.049*
89	C4	1.12866 (12)	0.17061 (19)	0.34788 (8)	0.0436 (3)
90	C5	1.07599 (14)	0.3221 (2)	0.35327 (9)	0.0509 (4)
91	H5	1.1062	0.4292	0.3496	0.061*
92	C6	0.97836 (14)	0.31403 (18)	0.36410 (10)	0.0494 (4)
93	H6	0.9418	0.4161	0.3666	0.059*
94	C7	0.76361 (13)	0.28733 (18)	0.36901 (10)	0.0463 (3)
95	H7A	0.7331	0.3422	0.3167	0.056*
96	H7B	0.8140	0.3705	0.4115	0.056*
97	C8	0.65850 (12)	0.22873 (19)	0.37591 (9)	0.0437 (3)
98	C9	0.68382 (13)	0.2244 (2)	0.46004 (9)	0.0503 (4)
99	C10	0.58981 (16)	0.1491 (3)	0.47503 (11)	0.0656 (5)
100	H10A	0.6229	0.1458	0.5325	0.098*
101	H10B	0.5694	0.0334	0.4534	0.098*
102	H10C	0.5171	0.2199	0.4488	0.098*
103	C11	0.54588 (13)	0.18897 (19)	0.31208 (9)	0.0464 (3)
104	H11	0.4877	0.1628	0.3251	0.056*

supporting information

105	C12	0.50092 (13)	0.18058 (18)	0.22527 (9)	0.0447 (3)
106	C13	0.57329 (14)	0.1286 (2)	0.19522 (9)	0.0502 (4)
107	H13	0.6557	0.1012	0.2312	0.060*
108	C14	0.52360 (15)	0.1174 (2)	0.11257 (10)	0.0568 (4)
109	H14	0.5729	0.0830	0.0933	0.068*
110	C15	0.40169 (16)	0.1568 (2)	0.05828 (10)	0.0596 (4)
111	H15	0.3690	0.1496	0.0026	0.071*
112	C16	0.32823 (15)	0.2069 (2)	0.08653 (10)	0.0613 (4)
113	H16	0.2458	0.2337	0.0500	0.074*
114	C17	0.37725 (14)	0.2172 (2)	0.16927 (10)	0.0539 (4)
115	H17	0.3268	0.2492	0.1880	0.065*
116	N1	1.22919 (11)	0.1784 (2)	0.33327 (8)	0.0572 (4)
117	N2	0.95589 (10)	-0.16711 (15)	0.38003 (7)	0.0443 (3)
118	O1	0.83551 (8)	0.13359 (12)	0.37729 (6)	0.0459 (3)
119	O2	0.78088 (11)	0.27977 (19)	0.51669 (7)	0.0716 (4)
120	O3	1.26869 (11)	0.0420 (2)	0.32347 (8)	0.0767 (4)
121	O4	1.26880 (12)	0.32170 (19)	0.33128 (9)	0.0825 (4)
122	O5	0.95090 (13)	-0.28306 (15)	0.33557 (8)	0.0716 (4)
123	O6	0.93475 (11)	-0.18635 (15)	0.43354 (8)	0.0673 (4)

124 Atomic displacement parameters (\AA^2)

125		U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
126	C1	0.0332 (6)	0.0384 (7)	0.0442 (7)	-0.0002 (5)	0.0209 (6)	0.0030 (5)
127	C2	0.0316 (6)	0.0352 (7)	0.0391 (6)	-0.0014 (5)	0.0167 (5)	0.0027 (5)
128	C3	0.0341 (6)	0.0469 (8)	0.0400 (7)	0.0039 (6)	0.0187 (6)	0.0018 (6)
129	C4	0.0338 (6)	0.0564 (9)	0.0412 (7)	-0.0039 (6)	0.0204 (6)	0.0042 (6)
130	C5	0.0478 (8)	0.0461 (8)	0.0605 (9)	-0.0090 (6)	0.0301 (7)	0.0067 (7)
131	C6	0.0496 (8)	0.0357 (7)	0.0681 (10)	0.0009 (6)	0.0349 (8)	0.0041 (7)
132	C7	0.0426 (7)	0.0407 (8)	0.0599 (9)	0.0080 (6)	0.0302 (7)	0.0032 (6)
133	C8	0.0405 (7)	0.0443 (8)	0.0518 (8)	0.0104 (6)	0.0284 (6)	0.0041 (6)
134	C9	0.0443 (8)	0.0550 (9)	0.0509 (8)	0.0158 (7)	0.0248 (7)	0.0081 (7)
135	C10	0.0647 (10)	0.0875 (13)	0.0582 (10)	0.0071 (9)	0.0419 (9)	0.0055 (9)
136	C11	0.0418 (7)	0.0524 (8)	0.0542 (8)	0.0061 (6)	0.0318 (7)	0.0013 (6)
137	C12	0.0436 (7)	0.0443 (8)	0.0517 (8)	0.0024 (6)	0.0291 (7)	0.0003 (6)
138	C13	0.0470 (8)	0.0546 (9)	0.0541 (8)	0.0103 (7)	0.0304 (7)	0.0040 (7)
139	C14	0.0668 (10)	0.0592 (10)	0.0597 (9)	0.0106 (8)	0.0440 (8)	0.0052 (8)
140	C15	0.0666 (10)	0.0640 (11)	0.0492 (9)	0.0053 (8)	0.0317 (8)	0.0051 (7)
141	C16	0.0463 (8)	0.0755 (12)	0.0553 (9)	0.0049 (8)	0.0226 (7)	0.0018 (8)
142	C17	0.0418 (7)	0.0650 (10)	0.0591 (9)	0.0018 (7)	0.0298 (7)	-0.0040 (7)
143	N1	0.0398 (7)	0.0847 (11)	0.0497 (7)	-0.0076 (7)	0.0256 (6)	0.0055 (7)
144	N2	0.0342 (6)	0.0364 (6)	0.0536 (7)	0.0010 (5)	0.0177 (5)	0.0058 (5)
145	O1	0.0380 (5)	0.0394 (5)	0.0685 (6)	0.0048 (4)	0.0339 (5)	0.0072 (4)
146	O2	0.0542 (7)	0.0928 (10)	0.0513 (7)	0.0044 (6)	0.0170 (6)	0.0071 (6)
147	O3	0.0611 (7)	0.0984 (10)	0.0919 (9)	0.0169 (7)	0.0550 (7)	0.0151 (8)
148	O4	0.0699 (8)	0.0988 (11)	0.0971 (10)	-0.0359 (7)	0.0567 (8)	-0.0084 (8)
149	O5	0.0896 (9)	0.0395 (6)	0.0671 (8)	-0.0070 (6)	0.0294 (7)	-0.0080 (5)
150	O6	0.0747 (8)	0.0542 (7)	0.0984 (9)	0.0033 (6)	0.0632 (8)	0.0199 (6)

151 *Geometric parameters (Å, °)*

152	C1—O1	1.3405 (15)	C10—H10A	0.9600
153	C1—C6	1.3947 (18)	C10—H10B	0.9600
154	C1—C2	1.3993 (18)	C10—H10C	0.9600
155	C2—C3	1.3773 (17)	C11—C12	1.464 (2)
156	C2—N2	1.4610 (16)	C11—H11	0.9300
157	C3—C4	1.375 (2)	C12—C17	1.394 (2)
158	C3—H3	0.9300	C12—C13	1.3945 (19)
159	C4—C5	1.380 (2)	C13—C14	1.378 (2)
160	C4—N1	1.4638 (17)	C13—H13	0.9300
161	C5—C6	1.379 (2)	C14—C15	1.376 (2)
162	C5—H5	0.9300	C14—H14	0.9300
163	C6—H6	0.9300	C15—C16	1.376 (2)
164	C7—O1	1.4565 (16)	C15—H15	0.9300
165	C7—C8	1.4959 (19)	C16—C17	1.381 (2)
166	C7—H7A	0.9700	C16—H16	0.9300
167	C7—H7B	0.9700	C17—H17	0.9300
168	C8—C11	1.345 (2)	N1—O4	1.2242 (18)
169	C8—C9	1.487 (2)	N1—O3	1.2242 (19)
170	C9—O2	1.2176 (19)	N2—O6	1.2156 (16)
171	C9—C10	1.502 (2)	N2—O5	1.2198 (16)
172				
173	O1—C1—C6	124.58 (12)	H10A—C10—H10B	109.5
174	O1—C1—C2	117.72 (11)	C9—C10—H10C	109.5
175	C6—C1—C2	117.66 (12)	H10A—C10—H10C	109.5
176	C3—C2—C1	122.31 (12)	H10B—C10—H10C	109.5
177	C3—C2—N2	117.14 (11)	C8—C11—C12	129.87 (13)
178	C1—C2—N2	120.55 (11)	C8—C11—H11	115.1
179	C4—C3—C2	118.04 (12)	C12—C11—H11	115.1
180	C4—C3—H3	121.0	C17—C12—C13	117.91 (13)
181	C2—C3—H3	121.0	C17—C12—C11	118.36 (12)
182	C3—C4—C5	121.58 (12)	C13—C12—C11	123.63 (13)
183	C3—C4—N1	118.47 (13)	C14—C13—C12	120.53 (14)
184	C5—C4—N1	119.95 (13)	C14—C13—H13	119.7
185	C6—C5—C4	119.75 (13)	C12—C13—H13	119.7
186	C6—C5—H5	120.1	C15—C14—C13	120.61 (14)
187	C4—C5—H5	120.1	C15—C14—H14	119.7
188	C5—C6—C1	120.54 (13)	C13—C14—H14	119.7
189	C5—C6—H6	119.7	C16—C15—C14	119.88 (15)
190	C1—C6—H6	119.7	C16—C15—H15	120.1
191	O1—C7—C8	107.14 (11)	C14—C15—H15	120.1
192	O1—C7—H7A	110.3	C15—C16—C17	119.79 (15)
193	C8—C7—H7A	110.3	C15—C16—H16	120.1
194	O1—C7—H7B	110.3	C17—C16—H16	120.1
195	C8—C7—H7B	110.3	C16—C17—C12	121.26 (14)
196	H7A—C7—H7B	108.5	C16—C17—H17	119.4
197	C11—C8—C9	120.33 (12)	C12—C17—H17	119.4

supporting information

198	C11—C8—C7	124.35 (13)	O4—N1—O3	123.64 (13)
199	C9—C8—C7	115.26 (13)	O4—N1—C4	117.88 (15)
200	O2—C9—C8	120.24 (14)	O3—N1—C4	118.49 (13)
201	O2—C9—C10	120.09 (14)	O6—N2—O5	124.41 (13)
202	C8—C9—C10	119.67 (14)	O6—N2—C2	118.65 (12)
203	C9—C10—H10A	109.5	O5—N2—C2	116.90 (12)
204	C9—C10—H10B	109.5	C1—O1—C7	117.86 (10)
205				
206	O1—C1—C2—C3	173.75 (11)	C8—C11—C12—C17	-150.23 (16)
207	C6—C1—C2—C3	-3.9 (2)	C8—C11—C12—C13	33.5 (2)
208	O1—C1—C2—N2	-5.24 (18)	C17—C12—C13—C14	1.2 (2)
209	C6—C1—C2—N2	177.08 (12)	C11—C12—C13—C14	177.53 (15)
210	C1—C2—C3—C4	3.50 (19)	C12—C13—C14—C15	-0.2 (3)
211	N2—C2—C3—C4	-177.48 (11)	C13—C14—C15—C16	-0.4 (3)
212	C2—C3—C4—C5	-0.6 (2)	C14—C15—C16—C17	-0.1 (3)
213	C2—C3—C4—N1	179.98 (11)	C15—C16—C17—C12	1.1 (3)
214	C3—C4—C5—C6	-1.8 (2)	C13—C12—C17—C16	-1.7 (2)
215	N1—C4—C5—C6	177.66 (13)	C11—C12—C17—C16	-178.17 (15)
216	C4—C5—C6—C1	1.3 (2)	C3—C4—N1—O4	-176.08 (13)
217	O1—C1—C6—C5	-176.05 (13)	C5—C4—N1—O4	4.5 (2)
218	C2—C1—C6—C5	1.5 (2)	C3—C4—N1—O3	4.2 (2)
219	O1—C7—C8—C11	-94.16 (16)	C5—C4—N1—O3	-175.29 (14)
220	O1—C7—C8—C9	88.75 (14)	C3—C2—N2—O6	137.34 (13)
221	C11—C8—C9—O2	-171.36 (15)	C1—C2—N2—O6	-43.62 (17)
222	C7—C8—C9—O2	5.9 (2)	C3—C2—N2—O5	-40.76 (17)
223	C11—C8—C9—C10	9.5 (2)	C1—C2—N2—O5	138.28 (13)
224	C7—C8—C9—C10	-173.26 (13)	C6—C1—O1—C7	5.4 (2)
225	C9—C8—C11—C12	-178.44 (14)	C2—C1—O1—C7	-172.16 (12)
226	C7—C8—C11—C12	4.6 (2)	C8—C7—O1—C1	178.57 (11)

227 Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$)

	$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
228	$C6-H6\cdots O5^i$	0.93	2.41	3.1375 (18)	135
230	$C16-H16\cdots O6^{ii}$	0.93	2.58	3.292 (3)	134

231 Symmetry codes: (i) $x, y+1, z$; (ii) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$.



ISSN 1600-5368

**YOU WILL AUTOMATICALLY BE SENT DETAILS OF HOW TO DOWNLOAD
AN ELECTRONIC REPRINT OF YOUR PAPER, FREE OF CHARGE.
PRINTED REPRINTS MAY BE PURCHASED USING THIS FORM.**

Please scan your order and send to checkin@iucr.org

INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY

5 Abbey Square
Chester CH1 2HU, England.

VAT No. GB 161 9034 76

Article No.: E141881-HG5406

Title of article Crystal structure of (3E)-3-(2,4-dinitrophenoxymethyl)-4-phenylbut-3-en-2-one

Name Ignez Caracelli

Address BioMat-Departamento de Física, Universidade Federal de Satilde;o Carlos, 13565-905 Satilde;o Carlos, SP, Brazil

E-mail address (for electronic reprints) ignez@ufscar.br

DIGITAL PRINTED REPRINTS

I wish to order paid reprints

These reprints will be sent to the address given above. If the above address or e-mail address is not correct, please indicate an alternative:

PAYMENT

Charge for reprints USD Total charge USD

A cheque for USD payable to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY** is enclosed

An official purchase order made out to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY** is enclosed will follow

Purchase order No.

Please invoice me

I wish to pay by credit card

Date	Signature
------	-----------

DIGITAL PRINTED REPRINTS

An electronic reprint is supplied free of charge.

Printed reprints without limit of number may be purchased at the prices given in the table below. The requirements of all joint authors, if any, and of their laboratories should be included in a single order, specifically ordered on the form overleaf. All orders for reprints must be submitted promptly.

Prices for reprints are given below in **United States dollars** and include postage.

Number of reprints required	Size of paper (in printed pages)				
	1–2	3–4	5–8	9–16	Additional 8's
50	184	268	372	560	246
100	278	402	556	842	370
150	368	534	740	1122	490
200	456	664	920	1400	610
Additional 50's	86	128	178	276	116

PAYMENT AND ORDERING

Cheques should be in **United States dollars** payable to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY**. Official purchase orders should be made out to **INTERNATIONAL UNION OF CRYSTALLOGRAPHY**.

Orders should be returned by email to checkin@iucr.org

ENQUIRIES

Enquiries concerning reprints should be sent to support@iucr.org.