

Estudo das Estruturas Químicas dos Helianuols G e H por Cálculos Teóricos dos Deslocamentos Químicos de RMN de ¹H

Study of the Chemical Structures of Helianuols G and H by Theoretical Calculations of ¹H NMR Chemical Shifts

Lucas H. Martorano,^a Jordana T. Brito,^a Ana Carolina F. de Albuquerque,^a Rodolfo G. Fiorot,^a Carlos Magno R. Ribeiro,^a José W. M. Carneiro,^b Alessandra L. Valverde,^{a,†} Fernando M. Santos Junior^{a,*} 

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

^b Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Inorgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

† E-mail: alessandravalverde@id.uff.br

*E-mail: fernando_martins@id.uff.br

Recebido: 22 de Março de 2021

Aceito: 22 de Março de 2021

Publicado online: 7 de Julho de 2021

This article describes the protocol for theoretical calculations of ¹H NMR chemical shifts at DFT levels followed by the application of the DP4+ method, used to establish correctly and unequivocally the structure of Heliannuols G and H, which are part of the class of Heliannuols that were isolated from *Helianthus annuus*. These secondary metabolites present a wide spectrum of biological activities, among which, the allelochemical activity stands out, which makes them promising candidates for natural agrochemicals.

Keywords: Natural products, reassignment, Heliannuol, DFT.

1. Introdução

O processo de elucidação estrutural de produtos naturais tem tido uma revolução nas últimas décadas.^{1,2} Antigamente, este tipo de trabalho dependia principalmente da síntese orgânica, de processos de degradação e da derivatização das substâncias alvo, o que poderia durar anos. Na grande maioria dos casos, a atribuição de configuração absoluta ou relativa das estruturas estava praticamente fora de questão.¹ Atualmente, a utilização combinada de diferentes métodos espectroscópicos avançados tornou possível a elucidação estrutural de moléculas de origem natural utilizando pequenas quantidades de amostra.² No entanto, quando se trata de produtos naturais complexos, mesmo a utilização das técnicas mais avançadas pode não ser suficiente para estabelecer indubitavelmente a conectividade dos átomos, fazendo com que frequentemente haja na literatura estudos abordando o tema revisão estrutural na química de produtos naturais.² Inúmeros casos de reassinalamento estrutural são associados a uma interpretação errônea dos dados obtidos a partir da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), principalmente para o caso de substâncias quirais.² Nesse cenário, a modelagem molecular se estabelece como ferramenta poderosa, uma vez que os dados gerados pela grande maioria das técnicas espectroscópicas podem ser simulados teoricamente. Recentemente, um grande esforço tem sido dedicado ao desenvolvimento de protocolos computacionais avançados para o cálculo teórico de parâmetros de RMN. As simulações computacionais de constantes de acoplamento spin-spin (*J*) e de deslocamento químicos (δ) de RMN de ¹H e ¹³C, que são os núcleos de maior interesse na química orgânica e de produtos naturais, registraram um aumento acentuado na precisão, acessibilidade e aplicação, tornando possível uma interpretação espectral mais precisa.³ Assim, além de auxiliar na elucidação das estruturas de novos produtos naturais, os métodos computacionais de parâmetros de RMN se mostram muito úteis na identificação e, principalmente, na correção das estruturas de substâncias relatadas na literatura, favorecendo um avanço considerável na Química de Produtos Naturais.³⁻¹⁰

Nosso grupo de pesquisa, recentemente,¹¹ aplicou um protocolo computacional de cálculos teóricos de parâmetros de RMN para colaborar com a determinação estrutural da família dos Heliananos, uma classe rara de sesquiterpenos isolados da esponja marinha *Haliclona fascigera*. Por muitos anos, as estruturas químicas dos Heliananos permaneceram como uma questão incerta e polêmica, devido à remota possibilidade dos seus reisolamentos. As estruturas originalmente propostas para as substâncias isoladas apresentavam um anel benzênico fundido a um heterociclo de 8 membros. No entanto, após a síntese de alguns Heliananos, realizada pelo grupo de pesquisa liderado por Pettus, se percebeu que os dados de RMN da substância sintética apresentaram uma notável incompatibilidade com o do produto natural isolado.¹² Dessa forma, Pettus et al. sugeriram que os Heliananos eram na verdade o Curcudiol e seus derivados

halogenados (Figura 1). Nossos estudos computacionais, mencionado anteriormente, corroboraram para essa correção estrutural.

No presente trabalho, voltamos nossa atenção para a família Helianuol, um subconjunto maior de sesquiterpenos estruturalmente semelhante aos Heliananos. Esta classe de produtos naturais também apresenta um esqueleto carbônico único formado por um anel benzênico fundido a um heterociclo de 5, 6, 7 ou 8 membros, que possuem, no mínimo, 2 centros quirais (Figura 2).¹³⁻¹⁷ A sua alta atividade alelopática os tornam candidatos promissores a agroquímicos naturais no controle de pragas da agricultura, uma vez que resultados experimentais sugerem que esta classe de substâncias interage de maneira mais seletiva com ervas daninhas, minimizando danos ambientais.¹³⁻¹⁹ Assim, devido ao marcante potencial herbicida dos Helianuóis, tem se observado um grande interesse no estudo destas substâncias através do seu isolamento e síntese.¹³⁻¹⁹

Em 1999, Macías e colaboradores isolaram os Helianuóis G e H do extrato aquoso de folhas de *Helianthus annuus*. As estruturas sugeridas à época foram determinadas através de técnicas espectroscópicas (1D e 2D) e de comparações com os dados espectroscópicos de outros Helianuóis previamente isolados.¹⁵ Segundo os autores, os dados de deslocamentos químicos de ¹H e os dados de RMN 2D indicaram inicialmente que as estruturas do Helianuol G e H seriam as substâncias **1** e **2**, respectivamente (Figura 3). Desse modo, esses epímeros apresentavam uma porção aromática fundida a um heterociclo de 8 membros.¹⁵

Alguns anos mais tarde, em 2005, utilizando uma elegante estratégia de metátese para fechamento de anel catalisada por paládio, Morimoto et al. tiveram sucesso na síntese dos Helianuóis G e H.²⁰ No entanto, surpreendentemente, da mesma maneira que ocorreu com a família dos Heliananos, os autores relataram que os dados de RMN para as substâncias sintéticas diferiam consideravelmente dos produtos naturais isolados, neste caso por Macías et al.¹⁵ Mais tarde, em 2006, o mesmo grupo liderado por Morimoto²¹ sugeriu uma revisão estrutural desses Helianuóis, na qual teriam um anel aromático fundido a um heterociclo de 5 membros e que são mostradas como as estruturas **1'** e **2'** (Figura 3).

Esta interessante revisão estrutural para os Helianuóis G e H chamou a atenção de nosso grupo de pesquisa, que tem interesse contínuo na aplicação e desenvolvimento de novas ferramentas para elucidação estrutural de produtos naturais que apresentam um esqueleto complexo. Neste trabalho, por meio de cálculos teóricos de parâmetros de RMN,^{10, 22-30} empregamos ferramentas computacionais para corroborar com a elucidação das estruturas inequívocas dos Helianuóis G e H.

2. Resultados e Discussão

Uma análise comparativa mais profunda dos dados de RMN de ¹H dos Helianuóis G e H isolados com os dos produtos sintetizados revelou discrepâncias notáveis, indicando fortemente a necessidade de uma revisão estrutural dessas substâncias (Figuras S1 e S2 e Tabelas T1 e T2 no material suplementar). As maiores diferenças em termos de deslocamento químico de RMN de ¹H encontradas referem-se aos hidrogênios H7, H8, H9 e H10, as quais foram superiores a 0,5 ppm. Lembramos que estes hidrogênios estão diretamente envolvidos na proposta de revisão estrutural de Morimoto. É importante ressaltar que os dados de deslocamento químico de RMN de ¹³C não foram fornecidos no trabalho original,^{15,20} dificultando uma análise mais completa usando esta informação.

Com o intuito de corroborar com a proposta de revisão estrutural dos Helianuóis G e H feita por Morimoto,²¹ calculamos os deslocamentos químicos de RMN de ¹H para as estruturas **1** e **2** originalmente propostas e para as estruturas revisadas **1'** e **2'** (Figuras 3 e 4, respectivamente). As comparações com os dados experimentais dos produtos isolados estão mostradas nas Tabelas 1 e 2 para o Helianuol G e H, respectivamente.

A Tabela 1, relacionada ao Helianuol G, exibe os valores calculados dos deslocamentos químicos (δ_{calc}^{1H}) de RMN de ¹H para **1**, **1'** e os valores obtidos experimentalmente (δ_{exp}^{1H}) do produto natural isolado. Esses valores foram comparados entre si usando o desvio médio absoluto (MAD, do inglês *Mean Absolute Deviation*) e desvio médio quadrático (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*).

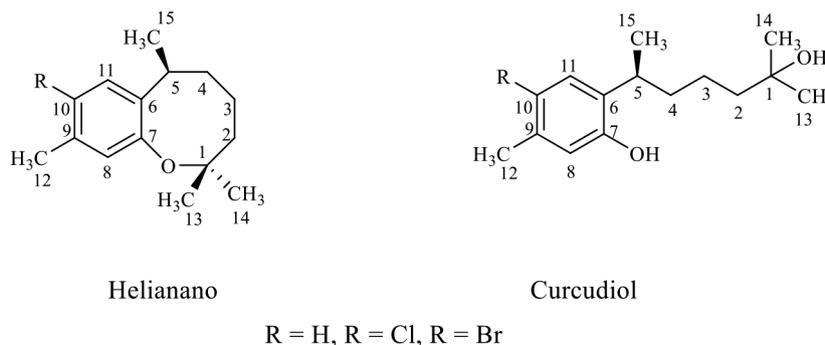


Figura 1. Estrutura do Helianano, Curcudiol e seus derivados halogenados

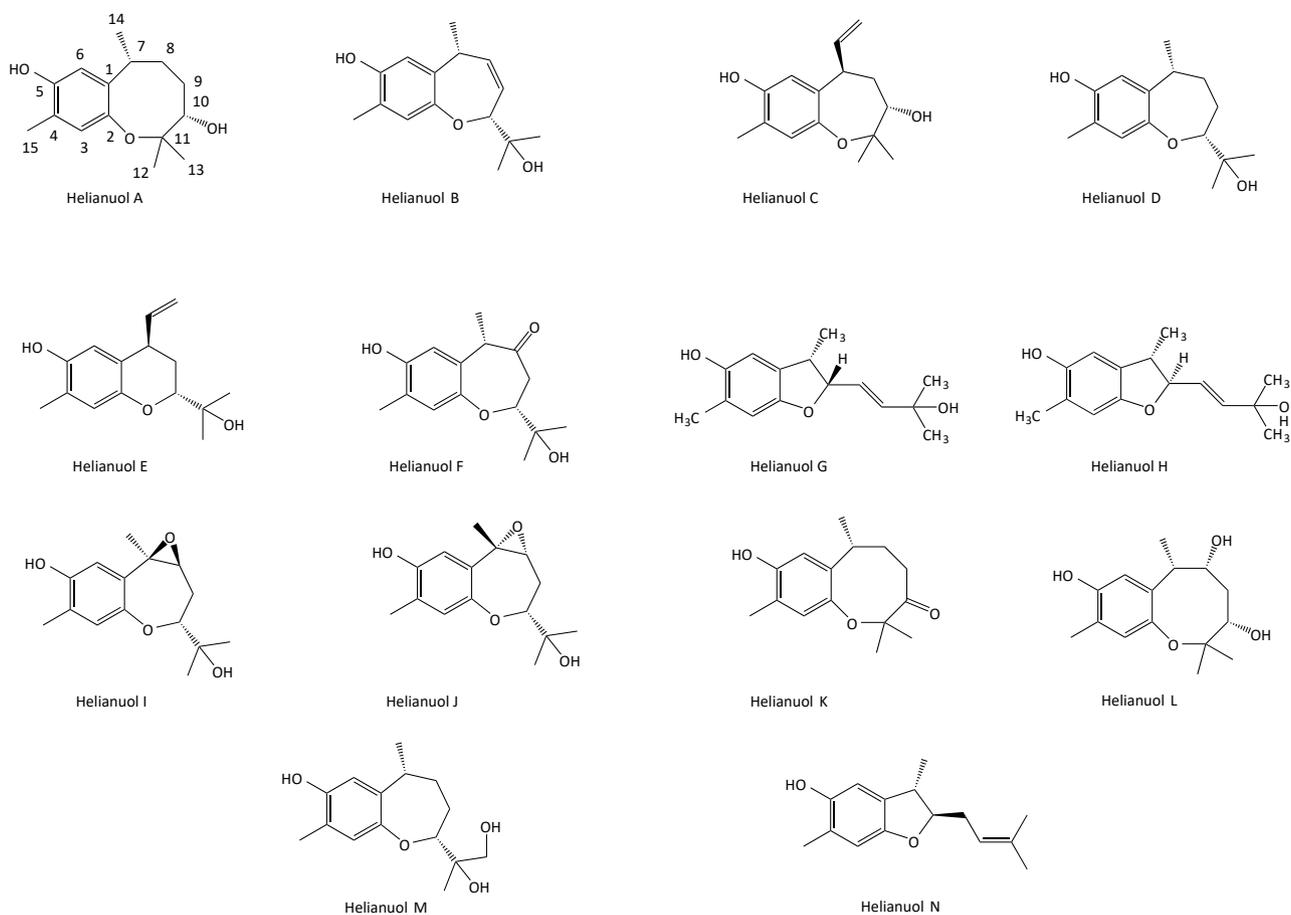


Figura 2. Estruturas de Helianuóis A-N

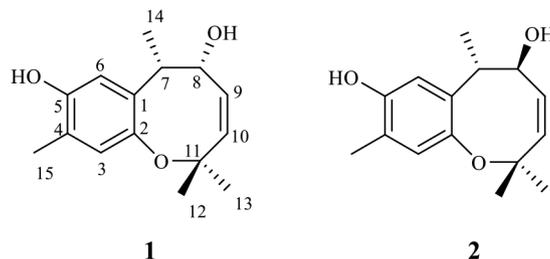


Figura 3. Estruturas originalmente propostas por Macías et al. para os Helianuóis G e H¹⁵

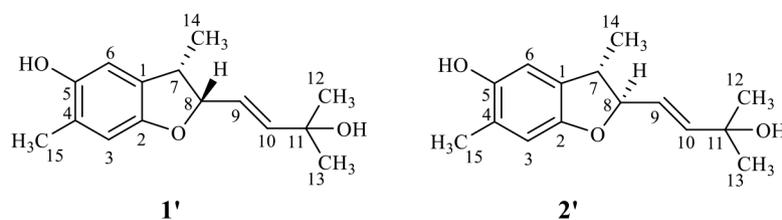


Figura 4. Estrutura revisada por Morimoto et al. dos Helianuóis G e H²¹

O MAD e o RMSD nesse caso foram de 0,26 e 0,33 ppm, respectivamente, para a estrutura originalmente proposta (**1**) e de 0,15 e 0,20 ppm para a estrutura considerando a proposta de revisão (**1'**). Na Tabela 2, relativa ao Helianuol H, estão relacionados os valores calculados de MAD e RMSD de 0,16 e 0,20 ppm, respectivamente, para a

estrutura originalmente proposta (**2**) e de 0,13 e 0,16 ppm, respectivamente, para a estrutura proposta após revisão (**2'**).

Ao comparar as estruturas **1** e **2**, originalmente propostas às amostras isoladas para ambos os Helianuóis, tendências de diferenças são observadas para os hidrogênios H7, H8, H9 e H10 (Figuras 4 e 5). Essas disparidades indicam que

Tabela 1. Comparação entre os deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados ($\delta_{calc}^1\text{H}$) para ambas as possibilidades estruturais do Helianuol G, no nível de teoria mPW1PW91/6-31G(d)//mPW1PW91/6-31G(d), com os respectivos dados experimentais do produto natural isolado ($\delta_{exp}^1\text{H}$, 399,952 MHz, CDCl_3).^{15,21}

Helianuol G			
Núcleos	Simulado - Estrutura originalmente proposta (1) (^1H , ppm)	Simulado - Estrutura revisada (1') (^1H , ppm)	Experimental - Produto natural isolado (^1H , ppm)
H3	6,80	6,42	6,56
H6	6,20	6,23	6,55
H7	3,00	2,94	3,43
H8	4,22	4,95	5,09
H9	5,93	6,13	5,79
H10	5,44	6,32	5,98
H12 (CH_3)	1,26	1,29	1,34
H13 (CH_3)	1,62	1,28	1,34
H14 (CH_3)	1,34	1,02	1,10
H15 (CH_3)	2,07	2,05	2,19
MAD	0,26	0,15	
RMSD	0,33	0,20	

Tabela 2. Comparação entre os deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados ($\delta_{calc}^1\text{H}$) para ambas as possibilidades estruturais do Heliannuol H, no nível de teoria mPW1PW91/6-31G(d)//mPW1PW91/6-31G(d), com os respectivos dados experimentais do produto natural isolado ($\delta_{exp}^1\text{H}$, 399,952 MHz, CDCl_3).^{15,21}

Helianuol H			
Núcleos	Simulado - Estrutura originalmente proposta (2) (^1H , ppm)	Simulado - Estrutura após a proposta de revisão (2') (^1H , ppm)	Experimental - Produto natural isolado (^1H , ppm)
H3	6,80	6,40	6,57
H6	6,32	6,19	6,55
H7	3,36	3,18	3,16
H8	4,11	4,53	4,54
H9	5,90	6,14	5,84
H10	5,46	6,16	5,94
H12 (CH_3)	1,52	1,26	1,35
H13 (CH_3)	1,29	1,26	1,35
H14 (CH_3)	1,24	1,19	1,28
H15 (CH_3)	2,07	2,04	2,19
MAD	0,16	0,13	
RMSD	0,20	0,16	

a proposta de revisão estrutural é plausível e que a origem da inconsistência reside na conectividade dos átomos e no tamanho do heterociclo originalmente propostos por Macías.¹⁵

De acordo com os valores calculados de MAD e RMSD obtidos para as estruturas originalmente propostas (**1** e **2**) e para as estruturas revisadas (**1'** e **2'**) em relação aos valores experimentais, mostra-se que há uma distinção estrutural suficiente para fornecer valores consideravelmente diferentes dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H , tanto para o Helianuol G quanto para o H. Além disso, se corrobora com a proposta de revisão estrutural elaborada por Morimoto e colaboradores,²¹ em que o heterociclo fundido ao anel benzênico teria 5 membros com uma ligação dupla C=C exocíclica.

Com o intuito de aprofundar nossa avaliação e fornecer mais subsídio para sustentar a hipótese de revisão estrutural dos Helianuols G e H proposta por Morimoto,²¹ o procedimento H-DP4+³¹ também foi empregado. A ideia básica desta metodologia é comparar os dados experimentais de RMN com os de uma série de potenciais estruturas. Com base nas diferenças dos deslocamentos químicos obtidos entre os valores calculados e experimentais, cada possibilidade é classificada por um tratamento estatístico com base no Teste t de Student.³¹ Este procedimento foi estabelecido para fornecer um método mais confiável de atribuição, quando comparado com as ferramentas estatística básica, como valores MAD e RMSD, listados nas Tabelas 1 e 2. A Figura 7 mostra que as estruturas revisadas **1'** e **2'** apresentam, tanto para o Helianuol G como para o H, um índice de confiança geral de 100% no método de H-DP4+.³¹

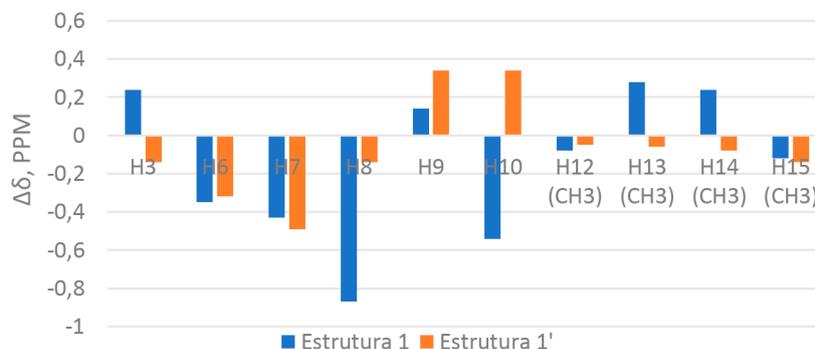


Figura 5. Comparação entre as diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^1H ($\Delta\delta$, ppm) calculados para as possíveis estruturas do *Helianuol G* com os dados correspondentes do produto natural isolado

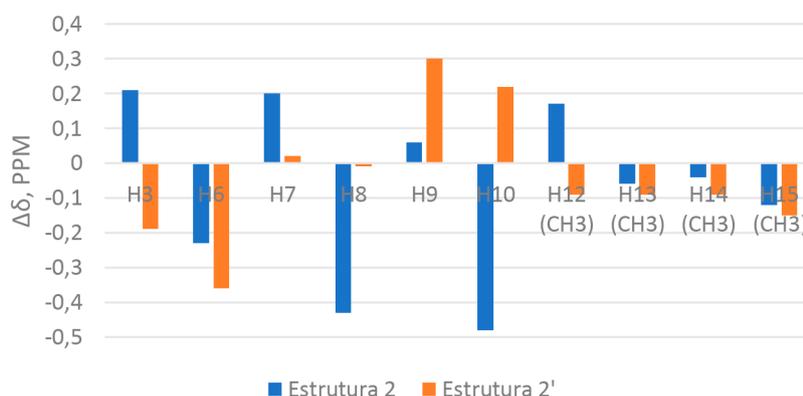


Figura 6. Comparação entre as diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^1H ($\Delta\delta$, ppm) calculados para as possíveis estruturas do *Helianuol H* com os dados correspondentes do produto natural isolado

Probabilidade ^1H -DP4+ (não escalonado)

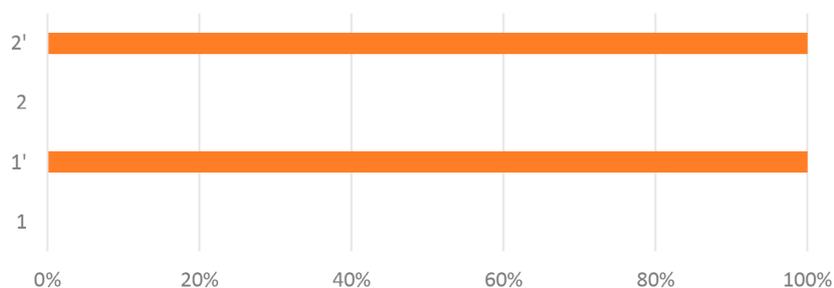


Figura 7. Valores de ^1H -DP4+ (forma não escalonada) obtidos correlacionando os deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados para as estruturas originalmente propostas (**1** e **2**) e as revisadas (**1'** e **2'**) dos Helianuóis G e H com os dados de RMN experimentais dos produtos naturais isolados

3. Métodos Computacionais

Realizou-se uma busca conformacional aleatória para cada possível candidato dos Helianuóis G e H, utilizando o método de Monte Carlo e o campo de força MMFF no software SPARTAN¹⁰.³² Para a estrutura originalmente proposta do Helianuol G (**1**), 18 conformações, com energias relativas dentro de 10 Kcal mol⁻¹ em relação à conformação

mais estável, foram selecionadas para completa otimização da geometria em nível mPW1PW91/6-31G(d). Identificaram-se 5 conformações com uma energia relativa inferior a 2,5 Kcal mol⁻¹ com relação à geometria mais estável, correspondendo mais de 98% da distribuição de Boltzmann. Para a estrutura **1'**, 36 conformações, com energias relativas dentro de 10 Kcal mol⁻¹ em relação à conformação mais estável, foram selecionadas para otimização em nível mPW1PW91/6-31G(d). Foram identificadas 20 conformações com energia relativa

inferior 3,0 Kcal mol⁻¹ em relação à geometria mais estável, correspondendo a mais de 97% da distribuição de Boltzmann. Para a estrutura originalmente proposta do Helianuol H (2), 12 conformações, com energias relativas dentro de 10 Kcal mol⁻¹ em relação à conformação mais estável, foram selecionadas para otimização da geometria no nível mPW1PW91/6-31G(d). Identificaram-se 5 conformações com uma energia relativa inferior a 2,5 kcal.mol⁻¹ em relação à geometria mais estável, correspondendo a mais de 99% da distribuição de Boltzmann. Para a estrutura 2', 54 conformações, com energias relativas dentro de 10 Kcal mol⁻¹ em relação à conformação mais estável, foram selecionadas para otimização no nível mPW1PW91/6-31G(d). 28 conformações foram identificadas com energia relativa inferior a 2,5 Kcal mol⁻¹ em relação à geometria mais estável, correspondendo a mais de 97% da distribuição de Boltzmann.

As conformações mais estáveis identificadas de cada candidato foram selecionadas para os cálculos de deslocamento químico de RMN de ¹H. Para simular os deslocamentos químicos, foram realizados cálculos no método GIAO-HDFT em nível GIAO-mPW1PW91/6-31G(d) em fase gás, de modo a obter os tensores de blindagem magnética isotrópicos para os núcleos de Hidrogênio ($\sigma_r, i=1 \alpha 18$), utilizando o tetrametilsilano (TMS, σ_0) como referência interna no mesmo nível de teoria. O deslocamento químico de RMN de ¹H previsto é obtido pela equação $\sigma_i = \sigma_0 - \sigma_r$. Após todos os cálculos, o método DP4+ foi aplicado. Para isto, os deslocamentos químicos simulados de todos os candidatos foram adicionados à planilha de Excel DP4+ fornecida pelos autores do método.³¹ Todos os cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foram realizadas em 298 K no software Gaussian 09.³³

4. Conclusão

Após todos os cálculos de deslocamentos químicos de RMN de ¹H para os possíveis candidatos das estruturas dos Helianuols G e H, antes e após a proposta de revisão estrutural, seguidos pelo tratamento estatístico de análise MAD e RMSD, juntamente com o resultado do método H-DP4+, foi possível corroborar a proposta de revisão estrutural sugerida por Morimoto et al. Isto é mais um indicativo de que as estruturas dos Helianuols G e H tendem a apresentar um anel benzênico fundido a um heterociclo de 5 membros com uma ligação dupla C=C exocíclica. Espera-se que estes resultados computacionais, juntamente com o trabalho sintético abrangente realizado pelo grupo de pesquisa liderado por Morimoto, possam validar a identidade estrutural dos Helianuols G e H e auxiliem trabalhos futuros na caracterização de produtos naturais.

Agradecimentos

Nós gostaríamos de agradecer a CNPq, CAPES (código 001), FAPERJ (verbas 211.319-2019 e 201.211-2020) e ao edital FOPESQ-UFF-2020 pelo suporte financeiro.

Referências Bibliográficas

- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. C.; Chasing Molecules That Were Never There: Misassigned Natural Products and the Role of Chemical Synthesis in Modern Structure Elucidation. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 1012. [CrossRef] [PubMed]
- Chhetri, B.; Lavoie S.; Sweeney-Jones, A.; Kubanek, J.; Recent trends in the structural revision of natural products. *Natural Product Reports* **2018**, *35*, 514. [CrossRef]
- Marcarino, M. O.; Zanardi, M. M.; Cicetti, S.; Sarotti, A. M.; NMR calculations with quantum methods: development of new tools for structural elucidation and beyond. *Accounts of Chemical Research* **2020**, *53*, 1922. [CrossRef]
- Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G.; Structure validation of natural products by quantum-mechanical GIAO calculations of ¹³C NMR chemical shifts. *Chemistry-A European Journal* **2002**, *8*, 3233. [CrossRef]
- Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J.; Computational prediction of ¹H and ¹³C chemical shifts: A useful tool for natural product, mechanistic, and synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 1839. [CrossRef]
- Bühl, M.; Mourik, T. van.; NMR spectroscopy: Quantum-chemical calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2011**, *1*, 634. [CrossRef]
- Semenov, V. A.; Krivdin, L. B.; DFT computational schemes for ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of natural products, exemplified by strychnine. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2020**, *58*, 1. [CrossRef]
- Navarro-Vázquez, A. MSpin-RDC.; A program for the use of residual dipolar couplings for structure elucidation of small molecules. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2017**, *55*, 39. [CrossRef]
- Bagno, A.; Saielli, G.; Addressing the stereochemistry of complex organic molecules by density functional theory-NMR. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2015**, *5*, 228. [CrossRef]
- Costa, F. L. P.; De Albuquerque, A. C. F.; Fiorot, R. G.; Liao, L. M.; Martorano, L. H.; Mota, G. V. S.; Valverde, A. L.; Carneiro, J. W. M.; Junior, F. M. S.; Structural characterisation of natural products by means of quantum chemical calculations of NMR parameters: new insights. *Organic Chemistry Frontiers* **2021**, *8*, 2019. [CrossRef]
- Martorano, L. H.; Valverde, A. L.; Ribeiro, C. M. R.; de Albuquerque, A. C. F.; Carneiro, J. W. M.; Fiorot, R. G.; Junior, F. M. S.; Unraveling the helianane family: a complementary quantum mechanical study. *New Journal of Chemistry* **2020**, *44*, 8055. [CrossRef]
- Green, J. C.; Jimenez-Alonso, S.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R.; New strategies for natural products containing chroman spiroketals. *Organic Letters* **2011**, *13*, 5500. [CrossRef][PubMed]
- Macías, F.; Molinillo, J.; Varela, R.; Torres, A.; Potential allelopathic guaianolides from cultivar sunflower leaves, ver. 222. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 669. [CrossRef]
- Macías, F.; Molinillo, J.; Varela, R.; Torres, A.; Structural elucidation and chemistry of a novel Family of bioactive sesquiterpenes: Heliannuols. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 8261. [CrossRef]

15. Macías, F.; Molinillo, J.; Varela, R.; Torres, A.; New bioactive plant Heliannuols from cultivar sunflower leaves. *Journal of Natural Products* **1999**, *62*, 1636. [[CrossRef](#)]
16. Macías, F.; Molinillo, J.; Galindo, J.; Varela, R.; Torres, A.; Bioactive terpenoids from sunflower leaves cv. Peredovick. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 687. [[CrossRef](#)]
17. Marsni, Z.; Molinillo, J.; Varela, R.; Torres, A.; Isolation of bioactive compounds from sunflower leaves (*Helianthus annuus* L.) extracted with supercritical carbon dioxide. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2015**, *63*, 6410. [[CrossRef](#)]
18. Ribeiro, C. M. R.; De Souza, T. S. G.; de Almeida, K. C.; Dutra, K. D. B.; Valverde, A. L.; Heliannuol: Distribution, Biological Activities, ¹H and ¹³C-NMR Spectral Data. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2019**, *14*, 1. [[CrossRef](#)]
19. Sarkar, D.; Ghosh, M.; Story of Helianane and Heliannuols - Unique Structurally Diverse Benzoxacycles, Interesting Intrigues and Structural Anomaly. *Current Organic Chemistry* **2018**, *22*, 18. [[CrossRef](#)]
20. Morimoto, S.; Shindo, M.; Shishido, K.; Enantioselective Synthesis of Heliannuols G and H. *Heterocycles* **2005**, *66*, 73. [[CrossRef](#)]
21. Morimoto, S.; Shindo, M.; Yoshida, M.; Shishido, K.; Syntheses of heliannuols G and H; structure revision of the natural products. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 7353. [[CrossRef](#)]
22. Ccana-Ccapatinta, G. V.; Sampaio, B. L.; dos Santos Junior, F. M.; Batista Junior, J. M.; da Costa, F. B.; Absolute configuration assignment of caffeic acid ester derivatives from *Tithonia diversifolia* by vibrational circular dichroism: The pitfalls of deuteration. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1823. [[CrossRef](#)]
23. dos Santos Junior, F. M.; de Albuquerque, A. C. F.; Borges, R. M.; Costa, F. L. P.; Kaplan, M. A. C.; de Amorim, M. B.; 3-Ishwarone, a rare isohwarane sesquiterpene from *Peperomia scandens* Ruiz & Pavon: structural elucidation through a joint experimental and theoretical study. *Molecules* **2013**, *18*, 13520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Costa, F. L. P.; Fernandes, S. B. O.; Fingolo, C. E.; Boylan, F.; de Albuquerque, A. C. F.; dos Santos Junior, F. M.; de Amorim, M. B.; Isolation, Identification, Relative Configuration and Conformational Analysis of Loliolide by GIAO-HDFT ¹H and ¹³C NMR Chemical Shifts Calculations. *Quantum Matter* **2016**, *5*, 1. [[CrossRef](#)]
25. dos Santos Junior, F. M.; Covington, C.; de Albuquerque, A. C. F.; Lobo, J. F. R.; Borges, R. M.; de Amorim, M. B.; Polavarapu, P. L.; Absolute Configuration of (-)-Centratherin, a Sesquiterpenoid Lactone, Defined by Means of Chiroptical Spectroscopy. *Journal of Natural Products* **2015**, *78*, 2617. [[CrossRef](#)]
26. Costa, F. L. P.; de Albuquerque, A. C. F.; Borges, R. M.; dos Santos Junior, F. M.; de Amorim, M. B.; Bathysa australis Vanillic Acid (4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid) Isolation by Countercurrent Chromatographic and Characterization by NMR ¹H and ¹³C Experimental and Theoretical GIAO-B3PW91/cc-pVDZ//B3PW91/cc-pVDZ Chemical Shifts. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* **2014**, *11*, 1. [[CrossRef](#)]
27. Costa, F. L. P.; de Albuquerque, A. C. F.; dos Santos Junior, F. M.; de Amorim, M. B.; GIAO-HDFT scaling factor for ¹³C NMR chemical shifts calculation. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23*, 972. [[CrossRef](#)]
28. Macedo, A.; Martorano, L. H.; de Albuquerque, A. C. F.; Fiorot, R. G.; Carneiro, J.; Campos, V.; Vasconcelos, T.; Valverde, A. L.; Moreira, D.; dos Santos Junior, F. M.; Absolute Configuration of (-)-Cubebin, a Classical Lignan with Pharmacological Potential, Defined by Means of Chiroptical Spectroscopy. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2020**, *31*, 2030. [[CrossRef](#)]
29. Batista, A. N. L.; dos Santos Junior, F. M.; Valverde, A. L.; Junior, J. M. B.; Stereochemistry of spongisoritins: beyond optical rotation. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 9772. [[CrossRef](#)]
30. Costa, F. L. P.; Mota, G. V. S.; de Albuquerque, A. C. F.; dos Santos Junior, F. M.; de Amorim, M. B.; A Comparative Quantum Chemical Study of a Novel Synthetic Prenylated Chalcone: High Accuracy of NMR ¹³C GIAO-DFT Scaling Factor Calculations at the mPW91PW91/6-31 G(d) Level of Theory. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* **2015**, *12*, 1. [[CrossRef](#)]
31. Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M.; Beyond DP4: an improved probability for the stereochemical assignment of isomeric compounds using quantum chemical calculations of NMR shift. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 12526. [[CrossRef](#)] [[Link](#)]
32. Spartan '10. Version 1.1.0, Wavefunction Inc., Irvine, CA, **2011**.
33. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian 09, Revision A.01; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, **2009**.