

Synthèse totale des (+)- et (-)-myrioneurinol par une stratégie impliquant une réaction de Barton-McCombie résolutive

Philippe A. PEIXOTO

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.518.01>

La Nature a profondément inspiré – et continue d’inspirer – la pharmacopée moderne au travers de l’exploitation d’une classe particulière de molécules communément appelées « substances naturelles » [1]. Ces composés, majoritairement issus du métabolisme secondaire, sont produits par une grande diversité d’organismes. Ils correspondent ainsi à des métabolites spécialisés du vivant, façonnés par l’évolution, et présentant souvent une grande diversité d’activités biologiques.

La synthèse organique, et plus particulièrement la synthèse dite totale, occupe une place centrale dans l’étude de ce type de molécules. En effet, si l’isolement à partir de sources naturelles a historiquement permis l’identification de composés bioactifs, cette approche reste souvent limitée par de faibles rendements d’extraction et une disponibilité restreinte des ressources biologiques. Dans ce contexte, la synthèse totale offre un accès reproductible et durable à des molécules d’intérêt, indépendamment de leur origine naturelle, mais demeure cependant l’un des exercices les plus exigeants de la chimie organique contemporaine. Les défis qu’elle pose sont étroitement liés à la complexité intrinsèque de ce type de composés, qui présentent souvent de multiples fonctions chimiques, de nombreux centres stéréogènes et des architectures moléculaires tridimensionnelles élaborées. La mise en place contrôlée de cette complexité, tout en garantissant une stéréosélectivité élevée, constitue ainsi un enjeu majeur du plan de synthèse à établir. L’emploi de stratégies convergentes, l’économie d’étapes et l’utilisation judicieuse de réactions clés deviennent alors des paramètres déterminants.

Notre équipe exerce son activité autour de ces défis au sein du groupe « Catalysis Synthesis and Health » de l’Institut des Sciences Moléculaires de Bordeaux (CNRS - UMR 5255). Au cours de l’année 2019, notre attention s’est portée sur le (+)-myrioneurinol, une molécule isolée de l’arbuste *Myrioneuron Nutans* en 2007 par l’équipe du Prof. Bodo [2] du Muséum d’Histoire Naturelle de Paris (figure 1). Cet intérêt était justifié par le défi synthétique que représentait cette substance naturelle, avec un squelette carboné assez unique, présentant pas moins de cinq centres stéréogènes contigus, et une activité antiparasitaire contre *Plasmodium falciparum* (IC50 = 11 µg/mL), un des protozoaires responsable du paludisme.

Lorsque nous avons initié ce programme de recherche en 2019, il n’existait qu’une synthèse totale du myrioneurinol. Celle-ci avait été rapportée par l’équipe de Weinreb [3], et nécessitait pas moins de 29 étapes pour accéder au myrioneurinol sous une forme racémique.

Dans ce contexte, notre objectif visait donc, non seulement à isoler cette molécule d’intérêt à l’issue d’une séquence réactionnelle possiblement plus courte et efficace, mais aussi à confirmer la configuration absolue de l’énantiomère naturel. Preuve de la compétition de ce domaine de recherche, trois autres groupes publièrent entre 2020 et 2026 des approches innovantes permettant d’accéder à ce squelette, les groupes de Ma [4], Smith [5] et Canesi [6]. Ces travaux rapportent des stratégies distinctes reposant sur des étapes clés telles que des réactions de cycloadditions, des fragmentations, des réarrangements, ou bien même des aminations réductrices desymétrisantes. Il faut souligner que la synthèse de Smith fut la première à proposer une approche asymétrique du myrioneurinol, avec la production d’un intermédiaire avancé énantioenrichi pouvant conduire à l’antipode du produit naturel (synthèse formelle asymétrique). Pour notre part, et fort de notre savoir-faire en chimie des phénols, nous avons imaginé que le cycle central pouvait provenir d’une réaction de désaromatization de phénol. Ceci était notamment motivé par la découverte récente par notre équipe d’une méthodologie de synthèse permettant de générer un bicycle diénonique chloré **2** à partir d’un substrat phénolique **1**, au travers d’une réaction d’alcynyl-Prins [7] intramoléculaire médiée par un réactif à base d’iode hypervalent, le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (BAIB, figure 2). Sur la base de cette réactivité, nous avons alors imaginé qu’une décoration du motif phénolique initial en position para permettrait d’accéder rapidement au cycle central du (+)-myrioneurinol.

De façon satisfaisante, cette méthodologie s’est avérée parfaitement adaptable au phénol **3**, générant la diénone racémique **4** avec un rendement de 68 %, un intermédiaire porteur des cycles **A** et **B** du myrioneurinol. Il faut souligner que l’emploi de dérivés chiraux à base d’iode hypervalent fut envisagé à ce stade de la synthèse, mais les résultats associés se sont montrés décevants, avec peu ou pas de stéréocontrôle observé pour cette réaction d’alcynyl-Prins. La séquence réactionnelle a alors été poursuivie en série racémique, et permit de construire en cinq étapes les cycles **C** et **D**, générant ainsi l’intermédiaire avancé tétracyclique **rac-5**, par des transformations impliquant des réactions d’annélation, d’aldolisation, d’acétalisation et d’hydrogénation. À notre plus grand plaisir, cet intermédiaire **rac-5** avait déjà été obtenu par l’équipe de Ma en 2020, ce qui nous permit de revendiquer une première synthèse formelle racémique du myrioneurinol à cet état d’avancement de la synthèse.

Restait alors le défi de la synthèse asymétrique du (+)-myrioneurinol. À partir de cet intermédiaire **rac-5**, l’équipe de Ma avait démontré qu’une séquence de cinq étapes permettait d’accéder à cette substance naturelle (figure 3). Cette séquence s’appuyait notamment sur une réaction de Barton-McCombie [8] lors de l’antépénultième étape de la synthèse, et ce afin de désoxygéner le cycle central. Dans ce contexte, et afin d’accéder aux deux énantiomères finaux du myrioneurinol à partir de cet alcool **10** racémique, il nous a alors paru intéressant de tenter une approche encore jamais explorée : l’emploi d’une réaction de Barton-McCombie résolutive à l’aide de chlorothionoformates chiraux. En effet, ces derniers pourraient non seulement permettre de dédoubler les deux énantiomères avancés de cet alcool **10**, mais aussi de le désoxygéner sans étapes supplémentaires liées à la coupure de l’auxiliaire chiral.

Puisqu’aucun réactif de ce type n’avait été rapporté avant nos travaux, nous avons entrepris la synthèse en deux étapes d’une famille de chlorothionoformates énantio-purs en nous reposant sur

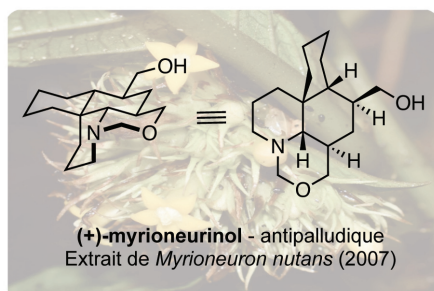


Figure 1 - Structure du (+)-myrioneurinol.

la chimie des binols – des diols chiraux par atropoisomérisation commercialement disponibles, peu chers, et facilement fonctionnalisables [9]. De façon satisfaisante, les deux diastéréomères **11'a** et **11'b** formés par réaction de l'alcool **rac-10** avec le réactif **R*CO(S)Cl** se sont avérés parfaitement séparables par une simple purification sur gel de silice, démontrant ainsi la bonne capacité résolutive de nos outils à chiralité axiale. Ces deux diastéréomères avancés ont alors pu être mis en réaction séparément dans des réactions de Barton-McCombie (ainsi que dans la réaction de réduction finale des motifs esters) pour générer les (+)- et (-)-myrioneurinol avec des rendements respectifs de 83 et 67 % sur deux étapes [10].

Au-delà des premières synthèses totales des deux énantiomères du myrioneurinol, ce travail a ainsi permis le développement de deux méthodologies de synthèse distinctes. La première repose sur une désaromatisation de phénols permettant de générer des bicycles diénoniques chlorés de façon concise et efficace; des intermédiaires qui ouvrent aujourd'hui la voie à la synthèse d'analogues structuraux de ces substances naturelles par une fonctionnalisation possible du cycle **B**. La seconde innovation liée à ce travail correspond à la mise au point d'une stratégie dite de « Barton-McCombie résolutive » par l'emploi de chlorothionoformates chiraux. Cette approche, qui n'avait encore jamais été explorée, ajoute donc une nouvelle option dans la « boîte à outils stratégique » du chimiste organicien pour dédoubler deux énantiomères d'une molécule d'intérêt dans le contexte d'une séquence réactionnelle incluant une étape de désoxygénation. L'étendue du pouvoir résolutive de cette nouvelle famille de réactifs est actuellement en cours dans notre équipe.

- [1] A.G. Atanasov *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2021**, 20, 200.
 [2] V.C. Pham, A. Jossang, T. Sevenet, V.H. Nguyen, B. Bodo, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11244.
 [3] a) A. Nocket, S.M. Weinreb, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1416 ; b) A.J. Nocket, Y. Feng, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1116.
 [4] N. Zhang, H. Jiang, Z. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202200085.
 [5] J.M. Aquilina, M.W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 11088.
 [6] S. Valdivia-Tellez, J. Cuillerier, C. Browman, S. Canesi, *Synthesis*, **2026**, asap.
 [7] J.-C. Andrez, M.-A. Giroux, J. Lucien, S. Canesi, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4368.
 [8] a) D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 16, 1574 ; b) L. Chenneberg, C. Ollivier, *Chimia*, **2016**, 70, 67 ; c) S.W. McCombie, B. Quietet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 4969.

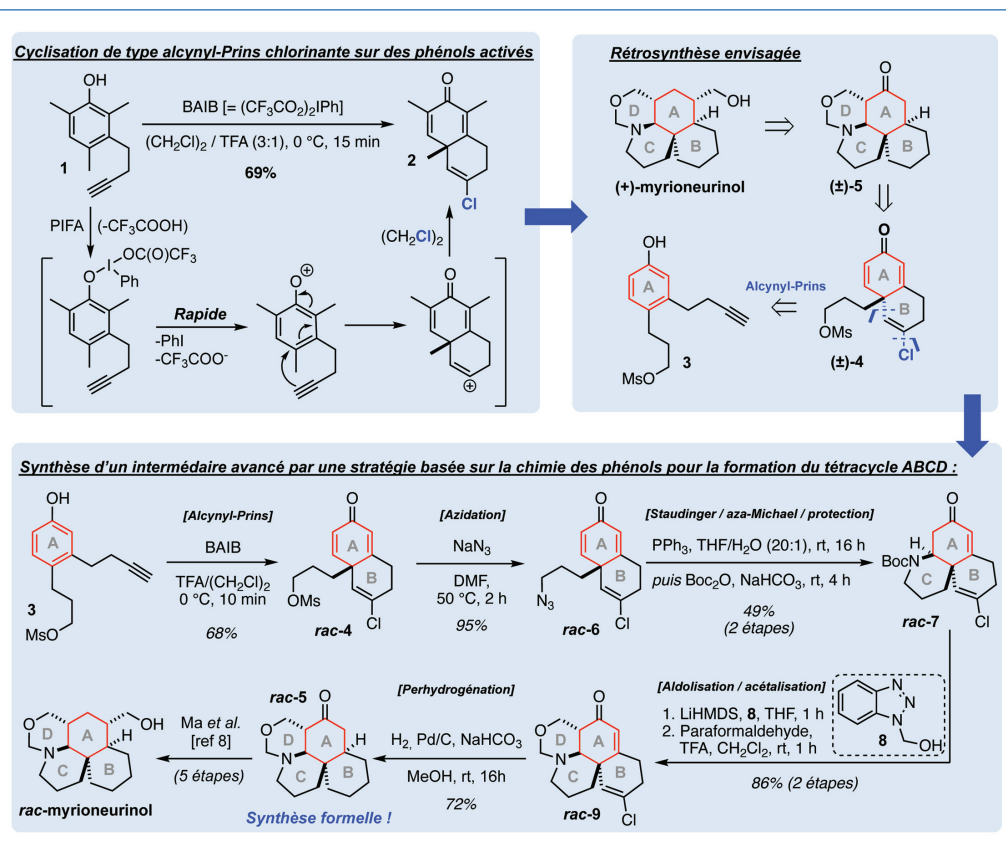


Figure 2 - De la découverte d'une réaction d'alcynyl-Prins originale à la synthèse formelle du rac-myrianeurinol.

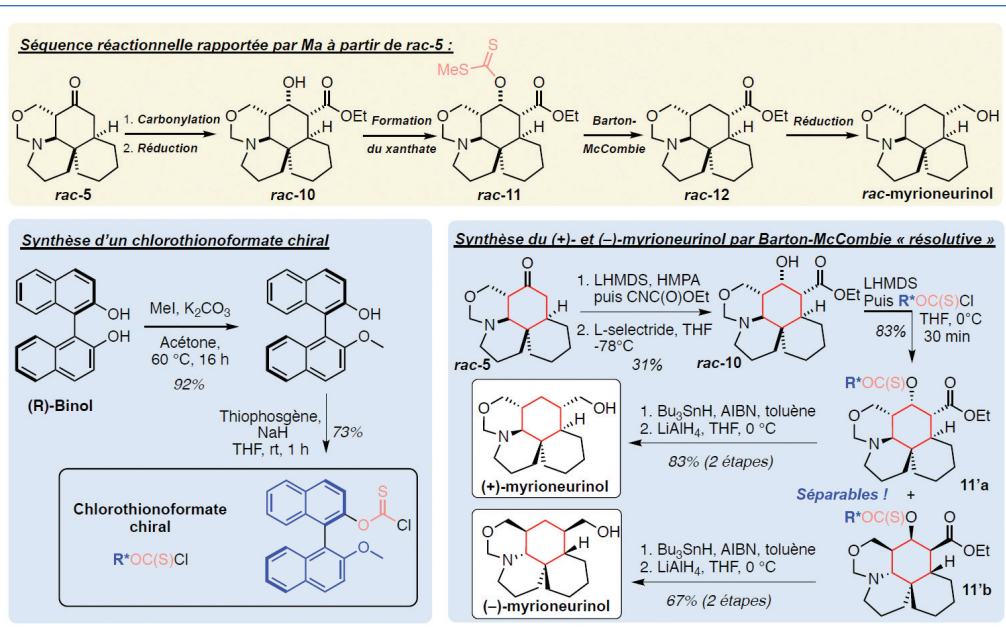


Figure 3 - Synthèse des (+)- et (-)-myrioneurins par une stratégie tardive reposant sur une réaction de Barton-McCombie résolutive.

[9] A. Denizet, P. Y. Toullec, P.A. Peixoto, *Composés chlorothionates chiraux et leur utilisation pour séparer un mélange d'énantiomères ou d'antipodes d'un alcool et/ou pour désoxygéner un mélange d'énantiomères ou d'antipodes d'un alcool*, FR2408269, **2024**.

[10] A. Denizet, R. Nomula, R. Edwards, P.Y. Toullec, P.A. Peixoto, *Chem. Eur. J.*, **2025**, 31, e202500267.

Cette fiche a été préparée par **Philippe A. PEIXOTO**, chargé de recherche au CNRS à l'Institut les Sciences Moléculaires de Bordeaux (philippe.peixoto@cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jp foulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org