

Offre de thèse en Chimie Organique

Conception, synthèse de nouveaux "building blocks" fluorés chiraux et incorporation dans des peptides

Etablissement : [CY Cergy Paris Université](#) **École doctorale :** [Sciences et Ingénierie](#) (n°417)
Unité de recherche : BioCIS UMR CNRS 8076, Equipe de Chimie Biologique et Equipe FLUOPEPIT
Direction de la thèse : Pr Thierry Brigaud et Dr Benoit Crousse
Financement prévu : du 01-10-2021 au 30-09-2024, origine : CY Initiative d'Excellence (subvention "Investissements d'Avenir" ANR-16-IDEX-0008)
Date limite de candidature : 2 juillet 2021

Contexte : En raison des propriétés uniques de l'atome de fluor, les composés fluorés sont très prometteurs pour la découverte de nouveaux médicaments [1]. Ainsi le nombre actuel de médicaments contenant du fluor sur le marché atteint environ 35 %. Il a été notamment démontré que l'incorporation d'acides aminés fluorés dans des peptides confère à ces derniers de remarquables propriétés telles que la modulation de leur conformation [2], leur capacité d'assemblage [3], leur hydrophobie [4] et leur résistance vis-à-vis des protéases [5]. De plus, les atomes de fluor peuvent être utilisés comme des sondes très sensibles pour la spectroscopie RMN ¹⁹F [6]. Ainsi, la recherche de nouveaux dérivés d'acides aminés et d'unités pseudopeptidiques fluorés est toujours pertinente et constitue un défi.

Description du projet : Les objectifs principaux du projet sont (i) de développer des synthèses énantiosélectives efficaces d'acides aminés et de pseudopeptides fonctionnalisés chiraux à partir de blocs de construction fluorés, (ii) de développer leur incorporation dans des peptides et (iii) d'étudier les conséquences de leur incorporation dans des peptides (contraintes conformationnelles, hydrophobie, propriétés biologiques). Nous nous focaliserons principalement sur des composés di- et trifluorométhylés. Le groupement CF₃ peut être considéré comme un isostère lipophile d'alkyles et le groupement CF₂H peut mimer des groupements hydroxyle, amino, thiol ou amide en tant que donneur de liaison hydrogène [7].

Profil du candidat : Master 2 (ou équivalent à l'international), le candidat devra avoir une bonne connaissance théorique et pratique de la synthèse organique ainsi que des méthodes d'analyse et de caractérisation des composés organiques. Une première expérience en chimie des peptides et de bonnes connaissances en RMN pourront constituer un plus.

Pour candidater : merci d'envoyer un CV détaillé, une lettre de motivation, vos relevés de notes de M1 et M2 à thierry.brigaud@cyu.fr et benoit.crousse@universite-paris-saclay.fr

Références:

- [1] (a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320; (b) N. A. Meanwell *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 5822; (c) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly and N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 8315; (d) W. K. J. Hagmann, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 4359; (e) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok and H. Liu, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 2432; (f) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J.L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa and H. Liu, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 422. g) Moschner, J.; Stulberg, V.; Fernandes, R.; Huhmann, S.; Leppkes, J.; Kokschi, B. *Chem. Rev.* 2019, 119, 18, 10718-10801.
- [2] (a) A. A. Berger, J.-S. Völler, N. Budisa and B. Kokschi, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 2093; (b) E. N. G. Marsh, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2878.
- [3] U. I. M. Gerling, M. Salwiczek, C. D. Cadicamo, H. Erdbrink, C. Czekelius, S. L. Grage, P. Wadhwani, A. S. Ulrich, M. Behrends, G. Haufe and B. Kokschi, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 819.
- [4] C. Gadais, E. Devillers, V. Gasparik, E. Chelain, J. Pytkowicz and T. Brigaud, *ChemBioChem*, 2018, **19**, 1026.
- [5] (a) S. Huhmann and B. Kokschi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 3667, (b) V. Asante, J. Mortier, G. Wolber and B. Kokschi, *Amino Acids*, 2014, **46**, 2733.
- [6] E. N. G. Marsh and Y. Suzuki, *ACS Chem. Biol.*, 2014, **9**, 1242;
- [7] (a) Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov and S. Saphier, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 797; (b) C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 9325; (c) J. A. Erickson and J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1626; (d) Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, N. A. Kratochwil, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira and K. Müller, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 9041; (e) A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 2529.

Doctoral position available in Organic Chemistry

Design, synthesis of new chiral fluorinated building blocks and their incorporation into peptides

University : [CY Cergy Paris Université](http://www.universite-paris-saclay.fr)

Doctoral school : [Sciences et Ingénierie](http://www.universite-paris-saclay.fr) (n°417)

Laboratory: BioCIS UMR CNRS 8076, Chemical Biology and and FLUOPEPIT teams

Supervisors : Pr Thierry Brigaud et Dr Benoit Crousse

Funding : from 01-10-2021 to 30-09-2024, origine : CY Initiative d'Excellence (subvention "Investissements d'Avenir" ANR-16-IDEX-0008)

Deadline for application: 2 July 2021

Background: Due to the unique properties of the fluorine atom, fluorinated compounds are very promising for the discovery of new drugs [1]. The current number of fluorine-containing drugs on the market reaches about 35%. It has been reported that the incorporation of fluorinated amino acids into peptides confers remarkable properties such as modulation of their conformation [2], their assembly ability [3], their increased hydrophobicity [4] and their resistance to proteases [5]. Moreover, fluorine atoms can be used as very sensitive probes for ¹⁹F NMR spectroscopy [6]. Thus, the search for new fluorinated amino acid derivatives and pseudopeptide units is still relevant and challenging.

Project description: The main objectives of the project are (i) to develop efficient enantioselective syntheses of chiral functionalized amino acids and pseudopeptides from fluorinated building blocks, (ii) to develop their incorporation into peptides and (iii) to study the consequences of their incorporation into peptides (conformational constraints, hydrophobicity, biological properties). We will focus mainly on di- and trifluoromethylated compounds. The CF₃ group can be considered as a lipophilic alkyl isostere and the CF₂H group can mimic hydroxyl, amino, thiol or amide groups as a hydrogen bond donor [7].

The candidate: Master 2 (or international equivalent), the candidate must have a good theoretical and practical knowledge of organic synthesis as well as of the methods of analysis and characterization of organic compounds. A first experience in peptide chemistry and good knowledge in NMR could be a plus.

To apply: Please send a detailed CV, a motivation letter and your master transcript of records to thierry.brigaud@cyu.fr and benoit.crousse@universite-paris-saclay.fr

Références:

- [1] (a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320; (b) N. A. Meanwell *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 5822; (c) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly and N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 8315; (d) W. K. J. Hagmann, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 4359; (e) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok and H. Liu, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 2432; (f) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J.L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa and H. Liu, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 422. g) Moschner, J.; Stulberg, V.; Fernandes, R.; Huhmann, S.; Leppkes, J.; Kokschi, B. *Chem. Rev.* 2019, **119**, 18, 10718-10801.
- [2] (a) A. A. Berger, J.-S. Völler, N. Budisa and B. Kokschi, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 2093; (b) E. N. G. Marsh, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2878.
- [3] U. I. M. Gerling, M. Salwiczek, C. D. Cadicamo, H. Erdbrink, C. Czekelius, S. L. Grage, P. Wadhwani, A. S. Ulrich, M. Behrends, G. Haufe and B. Kokschi, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 819.
- [4] C. Gadais, E. Devillers, V. Gasparik, E. Chelain, J. Pytkowicz and T. Brigaud, *ChemBioChem*, 2018, **19**, 1026.
- [5] (a) S. Huhmann and B. Kokschi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 3667, (b) V. Asante, J. Mortier, G. Wolber and B. Kokschi, *Amino Acids*, 2014, **46**, 2733.
- [6] E. N. G. Marsh and Y. Suzuki, *ACS Chem. Biol.*, 2014, **9**, 1242;
- [7] (a) Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov and S. Saphier, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 797; (b) C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 9325; (c) J. A. Erickson and J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1626; (d) Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, N. A. Kratochwil, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira and K. Müller, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 9041; (e) A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 2529.