

# PhD PROPOSAL

## Synthesis of heterocyclic $\alpha$ - or $\beta$ -amino acid analogues for the elaboration of pseudopeptides: Structural analysis, therapeutic application

### Description of the subject

Due to the many application possibilities of heterocycles, molecules comprising these cycles are at the center of the development of new drugs. Their incorporation with amino acids is one of the many approaches that one can take in the formation of pseudopeptides, where the heterocyclic core serves as a rigid structure linked to the  $\alpha$ -amino acids to recreate systems mimicking  $\alpha$ -,  $\beta$ -, or  $\gamma$ -turn. In the literature, many heterocycle compounds have been described as promising candidates for many therapeutic applications thanks to their interesting properties in biology.

Enantioselective synthesis has become a key topic of research in pharmacochimistry given the selectivity of biological receptors and the difference in activity of enantiomers. Many chiral compounds, where one enantiomer has better pharmacological activity than another, have been reported such as, for example, levofloxacin or thalidomide.

In this PhD project, the objective is the design, conception and the synthesis of new pseudopeptides incorporating heterocyclic units (i.e., analogs of  $\alpha$ - or  $\beta$ -amino acids) in achiral and/or chiral series. Their conformational preferences in solution and in the solid state will be studied by spectroscopic analyzes (IR, NMR) and X-ray diffraction. According to the secondary structures obtained (i.e., helices, sheets, turns...), the most interesting new pseudopeptides may be involved in a program to study their possible biological interests.

### Required profile

To develop this research program, we are looking for a serious, curious and motivated candidate to be strongly involved in this doctoral project. He (she) should have solid knowledge in organic synthesis and characterizations (NMR, IR...) with excellent theoretical and experimental skills. Without necessarily having the required experience, he (she) will have to show an attraction for the mentioned fields of application, also good communication skills and a taste for teamwork. The candidate must have a master's degree (or equivalent) in chemistry.

All applicants to the Doctoral School SIMPPÉ must have successfully completed a Master degree or its equivalent with a grade comparable to or better than the French grade AB (corresponding roughly to the upper half of a graduating class).

In all cases (French or foreign Master degree, engineering degree, etc.) the counsel of the doctoral school will examine the candidate's dossier, which must include:

- CV and letter of motivation
- the grades obtained for the Master (or equivalent) degree and a copy of the diploma if it is available

- 2 letters of recommendation, preferably from the director of the Master program and the supervisor of the candidate's research project
- written material (publications, Master thesis or report, etc.) related to the candidate's research project.

Candidatures will be validated by the director of the Doctoral School after approval by the directorial committee of SIMPPÉ.

### Establishment and laboratory

The PhD student will work at the LCPM laboratory of the University of Lorraine.

Candidates should send the required documents to Dr Samir Acherar (PhD supervisor) and Dr Axelle Arrault (PhD co-supervisor).

**Contacts:** [samir.acherar@univ-lorraine.fr](mailto:samir.acherar@univ-lorraine.fr) and [axelle.arrault@univ-lorraine.fr](mailto:axelle.arrault@univ-lorraine.fr).

## SUJET DE THESE

**Synthèse d'analogues hétérocycliques d'acides  $\alpha$ - ou  $\beta$  aminés pour l'élaboration de pseudopeptides : Etude structurale, application thérapeutique**

### Description du sujet

En raison des nombreuses possibilités d'application des hétérocycles, les molécules comportant ces cycles sont au cœur du développement de nouveaux médicaments. Leur incorporation avec des acides aminés est une des nombreuses approches que l'on peut avoir dans la formation de pseudopeptides, où le cœur hétérocyclique sert de structure rigide liée aux acides  $\alpha$ -aminés pour recréer des systèmes imitant des coudes  $\alpha$ ,  $\beta$ -, ou  $\gamma$ . Dans la littérature, de nombreux hétérocycles ont été dépeints comme des candidats prometteurs pour de nombreuses applications thérapeutiques grâce à leurs propriétés intéressantes en biologie.

La synthèse énantiosélective est devenue un sujet phare de la recherche en pharmacochimie étant donnée la sélectivité des récepteurs biologiques et la différence d'activité des énantiomères. De nombreux composés chiraux, où un énantiomère présente une meilleure activité pharmacologique qu'un autre, ont été reportés comme c'est le cas par exemple pour la levofloxacin ou la thalidomide.

Dans cette thèse, l'objectif est le design, la conception et la synthèse de nouveaux pseudopeptides incorporant des unités hétérocycliques, analogues d'acides  $\alpha$ - ou  $\beta$ -aminés, en série achirale et/ou chirale. Leurs préférences conformationnelles en solution et à l'état solide seront étudiées par analyses spectroscopiques (IR, RMN) et diffraction des rayons X. Selon les structures secondaires obtenues (i.e., hélices, coudes feuilletés...), les nouveaux pseudopeptides les plus intéressants pourront être engagés dans un programme pour étudier leurs éventuels intérêts biologiques.

## Profil requis

Pour développer ce programme de recherche, nous recherchons un(e) candidat(e) sérieux(se), curieux(se) et motivé(e) pour être fortement impliqué dans ce projet de doctorat. Il(elle) devrait avoir des connaissances solides en synthèse organique et caractérisations (RMN, IR...) avec d'excellentes compétences théoriques et expérimentales. Sans nécessairement avoir l'expérience requise, il (elle) devra montrer une attirance pour les domaines d'application mentionnés, également de bonnes compétences de communication et un goût pour le travail d'équipe. Le ou la candidat(e) doit avoir une master (ou l'équivalent) en chimie.

Pour toute thèse proposée au sein de l'Ecole Doctorale SIMPPÉ, le futur doctorant devra bien être titulaire d'un master avec au moins une mention AB.

Dans tous les cas (diplôme de master ou d'ingénieur français ou étranger, ...) le conseil de l'ED examine le dossier comportant :

- le CV du candidat et lettre de motivation
- les notes obtenues au diplôme conférant le grade de master, mention 'Assez Bien' requise au minimum et copie du diplôme s'il est disponible
- 2 lettres de recommandations émanant du Responsable de la filière de formation et du tuteur de stage de fin d'études
- des éléments tangibles sur l'initiation à la recherche (mémoire de recherche, publication, ...).

Le directeur de l'ED demande l'avis du comité de direction de l'ED avant de valider les candidatures.

## Etablissement et laboratoire d'accueil

Le doctorant travaillera au LCPM de l'Université de Lorraine.

Les candidats sont invités à envoyer les documents requis au Dr Samir Acherar (directeur de thèse) et au Dr Axelle Arrault (co-directrice de thèse).

**Contacts** : samir.acherar@univ-lorraine.fr et axelle.arrault@univ-lorraine.fr.