

Rapport de stage de formation dans le groupe BISE (CBMN) financé par le GFPP

Mon projet de thèse, débuté en octobre 2021 au sein de l'équipe Chimie Biologique de l'unité BioCIS à CY Cergy Paris Université encadré par le Pr. T. Brigaud et les Dr. G. Chaume et P. Milbeo, s'intéresse à la synthèse d'acides aminés α -trifluorométhylés ($-\text{CF}_3$), leur introduction dans des chaînes peptidiques riches en acide aminé α -isobutyrique (Aib) et leur étude conformationnel. Une partie de mon projet se focalise sur l'élaboration de méthodes efficaces d'introduction de l' α -trifluorométhylalanine ($\alpha\text{-CF}_3\text{-Ala}$) au sein d'oligomères Aib en solution et support solide.

Jusqu'alors, la synthèse de ces oligomères est réalisée en solution, ce qui constitue une voie de synthèse longue et fastidieuse, limitant fortement l'accès à une chimiothèque conséquente pour mener à bien des études structurales comparatives et envisager des applications. Nous avons alors étudié leur synthèse sur support solide (SPPS). Pour cela, nous avons réalisé une étude méthodologique démontrant que les réactifs de couplages dits « classiques » (DIC, Oxyma, HBTU, PyBOP, COMU...) ne permettaient pas la synthèse des oligomères fluorés.

Le groupe BISE (de l'UMR CBMN à Pessac), co-animé par le Dr L. Fischer, a développé une méthodologie de synthèse sur support solide compatible avec l'emploi des chlorures d'acyles. Il est alors possible d'activer le résidu à coupler sous forme de chlorure au préalable par l'intermédiaire des réactifs usuels (chlorure d'oxalyle ou de thionyle ou encore du réactif de Ghosez) ou *in situ* en reposant sur la réaction d'Appel (PPh_3 , TCAN). Dans ce contexte, j'ai réalisé un stage de formation de deux semaines au sein du groupe BISE. Nous avons mené plusieurs essais d'incorporation sur support solide de l' α -trifluorométhylalanine ($\alpha\text{-TfmAla}$) dans des chaînes courtes d'oligomères poly-Aib. Les réactions ont été monitorées par HPLC analytique et spectrométrie de masse (MS). Les premiers résultats par activation *in situ* de l'acide aminé n'ont pas été concluants mais en réalisant les activations au préalable par le chlorure d'oxalyle, cela semble plus prometteur. Ces résultats restent à confirmer mais ouvrent de nouvelles voies d'accès aux oligomères trifluorométhylés.

Je tiens à remercier le GFPP qui a financé mes frais de logement et de transport en m'accordant une bourse *Stages de Formation* pour mon séjour en novembre/décembre 2023 au sein du CBMN. Je tiens également à remercier l'ensemble du groupe BISE pour leur accueil

et en particulier le Dr L. Fischer pour sa disponibilité et l'ensemble des moyens mis en place afin d'assurer ma formation.