



Normandie Université



RÉGION
NORMANDIE



Offre de thèse En cotutelle entre l'Université de Rouen Normandie et l'Université de Florence, Italie

Vers des bioisostères de liaisons peptidiques de conformation s-cis ou s-trans en utilisant des réactions de cycloaddition [3+2] régiocontrôlées sur phase solide

Début du contrat : 1^{er} Octobre 2022

Durée : 36 mois

Missions : Dans le cadre de l'Ecole Universitaire de Recherche en chimie XL-Chem (<https://www.xl-chem.fr/>), une offre de thèse cofinancée est proposée à l'UMR 6014 CNRS COBRA (Rouen) et au Dipartimento di chimica Ugo Schiff (Florence, Italie). Le doctorant mettra en œuvre des réactions de cycloaddition [3+2] régiocontrôlées compatibles avec la synthèse de peptides en phase solide (SPPS) pour mimer la conformation s-cis ou s-trans de la liaison peptidique, et évaluera l'activité biologique des structures polypeptidiques obtenues.

Activités

- Chimie organique
- SPPS
- RMN, UV et analyse de masse
- Evaluation biologique de l'activité des pseudopeptides
- Bibliographie
- Rédaction d'articles de recherche
- Rapports réguliers

Compétences

- Master en synthèse organique ou en sciences moléculaires avancées
- Interface chimie / biologie

Contexte :

Cotutelle entre le Pr. AnnaMaria Papini (Florence) et le Pr. Pierre-Yves Renard (Rouen).

Les 18 premiers mois se dérouleront au sein de l'UMR 6014 CNRS COBRA (<http://www.lab-cobra.fr/>) à l'Université de Rouen Normandie et seront consacrés à la mise en œuvre de méthodes compatibles avec la SPPS pour la synthèse de divers dérivés hétéroaromatiques par des méthodes de cycloaddition [3+2], permettant de

mimer la conformation *s-cis* ou *s-trans* de la liaison peptidique. Le salaire et le contrat de travail seront ceux du contrat doctoral français habituel (1 520 euros nets).

Les 18 mois suivants se dérouleront dans le Laboratoire interdépartemental de chimie et biologie des peptides et des protéines, Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff" (<https://www.chim.unifi.it/>) de l'Università degli studi di Firenze, en Italie. Le candidat au doctorat recevra une bourse mensuelle de 1 200 € pour mettre en œuvre les méthodes de cycloaddition [3+2] en SPPS afin de synthétiser des analogues géométriquement contraints de polypeptides biologiquement actifs, d'étudier par RMN leur conformation 3D et d'évaluer leur activité biologique.

Un financement supplémentaire pour couvrir les frais de voyage et d'hébergement de Rouen <-> Florence et pour présenter les résultats dans un congrès international est disponible. Un certificat supplémentaire en entrepreneuriat et management par l'intermédiaire de l'École Universitaire de Recherche XL-Chem est également proposé

Documents requis :

- C.V (1 page)
- Références
- Résumé des travaux de recherche (<3 pages)

Bibliographie :

- **On-resin microwave-assisted copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition of H1-relaxin B single chain "stapled" analogues** D'Ercole A, Sabatino G, Pacini L, Impresari E, Capecchi I, **Papini AM**, Rovero P. *Peptide Science* **2020**, *4*, e24159.
- **Regioselective solid-phase synthesis of peptide analogues containing 3,4- or 3,5-disubstituted isoxazole as s-cis or s-trans peptide bond mimic.** Bruyat C, Jean L, **Renard PY** *Eur J Org Chem.* **2019**, 3134-3141
- **Copper-catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC)-mediated macrocyclization of peptides: impact on conformation and biological activity.** C. Testa C, **A.M. Papini AM**, M. Chorev M, P Rovero P, *Rev. Curr. Topics Med. Chem.* **2018**; *18*, 591-610.
- **Use of an Air-stable Cu(I)-NHC Catalyst for the Efficient Synthesis of Peptidotriazoles** Bruyat C, Gauthier A, Jean L, **Renard PY**, *J. Org. Chem.* **2018** *83* (21), pp 13515–13522.
- **Design, Synthesis and Conformational Studies of [DOTA]-Octreotide Analogues Containing [1,2,3]Triazolyl as a Disulfide Mimetic.** Testa C, D'Addona D, Scrima M, Tedeschi AM, D'Ursi AM, Bernhard C, Denat F, Bello C, Rovero P, Chorev M, **Papini AM**. *Pept. Sci.* **2018**; *110*, e4071.
- **1,4-disubstituted-[1,2,3]triazolyl-containing analogues of MT-II: design, synthesis, conformational analysis, and biological activity** Testa C, Scrima M, Grimaldi M, D'Ursi AM, Dirain ML, Lubin-Germain N, Singh A, Haskell-Luevano C, Chorev M, Rovero P, **Papini AM**. *J. Med. Chem.* **2014**; *57*, 9424-9434.

Candidature :

Pierre-Yves RENARD pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

Anna Maria PAPINI annamaria.papini@unifi.it