

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre (ED 406)
Proposition de Thèse 2018

Spécialité de rattachement : Chimie moléculaire

Laboratoire d'accueil

Intitulé : Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM-UMR 8232 ; Equipe ChemBio)
Adresse : Sorbonne Université Faculté des Sciences et Ingénierie, Campus Pierre et Marie Curie.
Directeur : Louis Fensterbank
Tél : 01 44 27 38 47
E-mail : louis.fensterbank@sorbonne.universite.fr

Responsables de la thèse

Dr Candice Botuha
Co-encadrement : Dr. Vincent Corcé, Pr Serge Thorimbert
Tél : 01 44 27 26 20
Contacts : candice.botuha@upmc.fr, vincent.corce@upmc.fr, serge.thorimbert@upmc.fr

Profil du (de la) candidat (e) : Le (la) Candidat(e) devra posséder un master en chimie moléculaire niveau 2 avec une très bonne connaissance en chimie organique de synthèse acquise lors de stage(s) en laboratoire de recherche. Des connaissances ou un intérêt pour la photophysique seront également appréciées. Il (Elle) devra être motivé(e) à l'idée de travailler à l'interface entre la chimie et la biologie.

Candidater

Merci d'envoyer par mail avant le **20 avril 2018**: un CV détaillé accompagné de 2 références, un résumé d'une page du travail de recherche réalisé en stage de M2, un relevé de notes du Master 2.

Date de début de thèse : Sept./oct. 2018

Conception et études de nouvelles nucléobases fluorescentes pour la détection de processus biologiques.

L'équipe Chembio développe depuis 2010 une thématique de recherche centrée autour de l'étude de nouveaux composés bicycliques hétéroaromatiques, les « rings of the future » (ROF)¹, des composés synthétiquement inconnus pour des applications en chimie médicinale et en tant que sondes fluorescentes pour la bioanalyse. Nous avons développé la première synthèse de la 4H-pyrido [e][1,3] oxazinone et exploité sa réactivité pour préparer des structures de type 2-hydroxy pyridyl-1,3,5-triazines, 1,2,4-oxadiazoles et 1,2,4 triazoles^{2,3,4} qui ont été utilisés comme sondes fluorescentes pour la détection de protéines.⁵ Par ailleurs, d'autres hétérocycles originaux comme la 3H-pyrano[3,4,c] pyridin-3-one et la 2,3-dihydro-2,6-naphthyridin-3-one **1** ont été étudiés dans l'équipe et ont montré des propriétés biologiques et fluorescentes intéressantes.

Dans ce contexte, le sujet de recherche que nous proposons consiste à partir de ces nouveaux bicycles pour concevoir de nouvelles nucléobases puriques fluorescentes, puis des analogues modifiés de l'ADN/ARN présentant des propriétés photophysiques précises qui permettraient de sonder et d'analyser différents processus biologiques impliquant une interaction avec l'ADN/ARN.⁶

¹ Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952-2963.

² Slowinski, F.; Ben Ayad, O.; Ziyaret, O.; Botuha, C.; Le Falher, L.; Aouane, K.; Thorimbert, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3494-3497

³ Le Falher, L.; Ben Ayad, O.; Ziyaret, O.; Mamontov, A.; Botuha, C.; Thorimbert, S.; Slowinski, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6579

⁴ Le Falher, L.; Ben Ayad, O.; Ziyaret, O.; Botuha, C.; Thorimbert, S.; Slowinski, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *17*, 3830-3840.

⁵ Le Falher, L.; Mumtaz, A.; Nina Diogo, A.; Thorimbert, S.; Botuha, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *4*, 827-832.

⁶ Xu, W.; Chan, K. M.; Kool, E. T. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 1043-1055

Dans un premier temps, nous nous focaliserons sur la préparation des structures hétéroaromatiques de type naphthyridin-3-ones **1** puis nous étendrons notre étude à d'autres systèmes originaux **3** présentant des analogies structurales avec des coumarines ou des phénoxazinones comme le rouge de Nil qui ont été utilisées récemment comme nucléobases fluorescentes pour étudier le microenvironnement de l'ADN.⁷

Ces molécules seront ensuite fonctionnalisées avec des groupements adéquats afin de moduler la fluorescence et obtenir des propriétés d'émission bien précises. D'autres paramètres impactant la fluorescence seront évalués comme le solvatochromisme, la dépendance au pH ou encore l'appariement aux bases pyrimidiques naturelles. A partir des structures les plus prometteuses, nous poursuivrons l'étude en réalisant la synthèse du nucléotide correspondant en incorporant le motif sucre et le groupement phosphate. (**Schéma 1**) L'incorporation de ces nucléotides dans des séquences d'acides nucléiques sera évaluée ainsi que leur capacité à interagir avec le microenvironnement. Enfin, ces nouvelles nucléobases pourront trouver des applications diverses, notamment dans la détection *in cellulo* de séquences d'ADN/ARN précises ou encore pour visualiser l'interaction acides nucléiques / protéines.

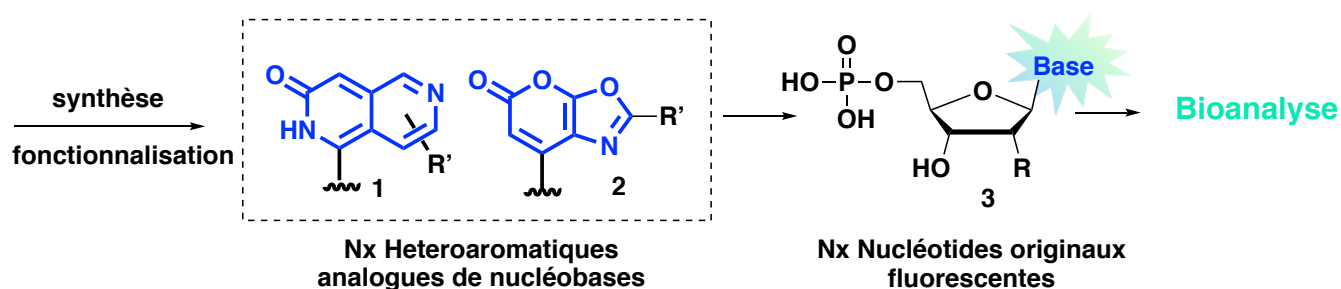


Schéma 1 : Conception de nucléobases et nucléotides fluorescents pour la bioanalyse

⁷ Okamoto, A. ; Tainaka, K. ; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3592-3598.