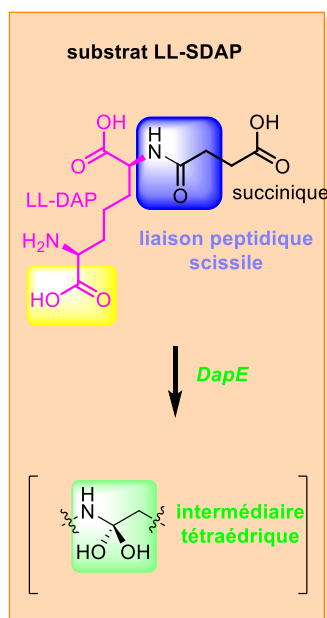


SYNTHESES D'ACIDES AMINES NON- PROTEINOGENES, VERS LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEUX AGENTS ANTIBACTERIENS CIBLANT LA VOIE DE BIOSYNTHESE LYS/DAP

DIRECTEUR DE THESE : SEBASTIEN ALBRECHT
LABORATOIRE D'INNOVATION MOLECULAIRE & APPLICATIONS
3BIS RUE ALFRED WERNER, 68093 MULHOUSE
TÉL : 03 89 33 67 14 / E-MAIL : SEBASTIEN.ALBRECHT@UHA.FR

Le projet se concentre sur la découverte et l'optimisation de nouveaux composés interférant avec la voie de biosynthèse de la lysine et du méso-diaminopimélate (DAP-pathway), afin d'établir une nouvelle stratégie thérapeutique contre les agents pathogènes bactériens. Nous



nous intéresserons plus particulièrement à l'enzyme DapE (EC3.5.1.18) métalloprotéase cruciale et essentielle à cette voie de biosynthèse. [1]-[3]

Dans la recherche d'inhibiteurs potentiels, une stratégie, jusqu'à présent sous-explorée pour la conception d'inhibiteur de DapE, consiste à développer des inhibiteurs mimant le substrat naturel de DapE, le LL-SDAP, ou des composés ayant une similitude structurelle avec l'intermédiaire tétraédrique formé lors du clivage peptidique par la protéase.

Pour ce faire, de nouvelles méthodes de synthèse d'acides aminés non-protéino-gènes seront explorées : (1) Activation de liaison C-H / fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H en α d'une amine, acétamide ou benzamide aliphatique par catalyse photoredox ; (2) Décarboxylation oxydative de Kolbe ; (3) Réaction d'alkylation de type Giese par décarboxylation photocatalytique ; (4) carboxylation d'anion azaallyle ...

Mots clés : synthèse acides aminés non-protéino-gènes, chimie médicinale

Qualités-Compétences du (de la) candidat(e): Nous recherchons un(e) étudiant(e) diplômé(e) d'un Master 2 (spécialité chimie organique) motivé(e) par un projet en chimie médicinale. Le(la) candidat(e) devra s'impliquer activement dans la vie d'une équipe de recherche, être autonome, curieux et posséder de bonne capacité d'intégration. D'excellentes notions et un savoir-faire expérimental en synthèse organique sont primordiaux. Des notions en chimie analytique seront appréciées.

- [1] R.J. Cox, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **8**, 843–871 (2000)
[2] M. Karita, *et al. Infect Immun.* **65**, 4158–4164 (1997).
[3] M.S. Pavelka, *et al. J. Bacteriol.* **178**, 6496–6507(1996).