



**Dr Monique CALMES**  
*Directeur de Recherche CNRS*  
Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM  
UMR 5247 CNRS-UMI-UM2-ENSCM  
Université Montpellier 2 cc 17.03  
Place Eugène Bataillon  
F-34095 Montpellier Cedex 5  
France

## **Rapport concernant les travaux de thèse de Monsieur Nikola PAVLOV**

Après avoir obtenu en 2007 un diplôme d'ingénieur chimiste de l'Université de Technologie Chimique et de Métallurgie (UTCM) de Sofia (Bulgarie), Monsieur Nikola PAVLOV s'est engagé en 2008 dans des travaux de thèse sur le thème « *Synthèse asymétrique d'analogues du tryptophane et application pour la synthèse de peptides biologiquement actifs* ». Cette thèse a été réalisée en cotutelle dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) (Université de Montpellier 2) et le Département de Chimie Organique de l'Université de Technologie Chimique et de Métallurgie (UTCM) de Sofia. Une convention de cotutelle de thèse a été signée entre les deux universités permettant à Monsieur Nikola PAVLOV, qui a bénéficié d'une bourse de doctorat de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF), d'effectuer par alternance ces travaux de recherche dans les deux laboratoires.

Les travaux de thèse de Monsieur Nikola PAVLOV se situent dans un domaine de recherche essentiel qui concerne la chimie médicinale puisque les molécules cibles peuvent servir de précurseurs dans la recherche de nouveaux composés bioactifs dans un but thérapeutique. Ces travaux s'intègrent dans un des thèmes majeurs développé dans l'IBMM qui concerne la recherche de nouvelles méthodes synthétiques pour la préparation de molécules chirales originales. Egalement, ces travaux s'intègrent dans les thèmes de recherche du département de Chimie Organique de l'UTCM qui a acquis une expérience importante dans le domaine de la synthèse de peptides biologiquement actifs.

La réalisation de la première partie de ce projet impliquait la mise au point d'une réaction d'alkylation d'indoles par un nitroacrylate chiral pour conduire après transformation à de nouveaux analogues de  $\beta$ -tryptophanes. Après avoir optimisé la préparation du nitroacrylate chiral mis en jeu, les différents paramètres de cette réaction ont été étudiés et sélectionnés par Monsieur Nikola PAVLOV, en particulier ceux conduisant à une bonne stéréosélectivité de

la réaction. Ceci a nécessité un travail de synthèse important puisque pour chaque indole utilisé les conditions expérimentales ont du être optimisées. Ces expériences ont été couronnées de succès et ont conduit aux composés intermédiaires désirés. Les étapes suivantes de transformation se sont révélées être difficiles à mettre en œuvre. Après avoir défini dans chaque cas les meilleures conditions de réduction du groupement nitro, il a fallu que Monsieur Nikola PAVLOV résolve également les problèmes d'épimérisation rencontrés en fin de synthèse pour que cette nouvelle méthode puisse représenter une voie d'accès exploitable à ces composés originaux. Monsieur Nikola PAVLOV a réalisé également un travail important de purification et de caractérisation structurale de tous ces nouveaux composés. En particulier, de nombreuses analyses conduisant à une séparation correcte par HPLC chirale des différents diastéréo- et/ou énanti-isomères de chaque série de composés ont été réalisées. La qualité de ces résultats a permis la publication de cette synthèse asymétrique de  $\beta$ -tryptophanes dans le Journal of Organic Chemistry.

La synthèse de nouveaux analogues de peptides à activité opioïde potentielle a tout d'abord demandé à Monsieur Nikola PAVLOV un effort de synthèse conséquent et de manière rigoureuse pour obtenir à plus grande échelle deux de ces composés. Enfin, la synthèse de plusieurs peptides obtenus en incorporant, dans la séquence de peptides cibles ces analogues à la place du tryptophane naturel, a été réalisée et permettra prochainement d'effectuer leur évaluation biologique.

En conclusion, Monsieur Nikola Pavlov a réalisé un important travail de synthèse dont l'intérêt est indiscutable. Il a été conduit à maîtriser diverses méthodes de synthèse organique et de nombreuses techniques d'analyse. Les travaux ont débouché sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés qui peuvent conduire à des applications variées. C'est un étudiant sérieux et appliqué, qui travaille toujours assidûment à trouver des solutions aux problèmes posés.

Pour toutes ces raisons, je donne un avis favorable, sans réserve, à la soutenance de la thèse.

Montpellier le 22 novembre 2011



Monique Calmès