

Madame Sabrina ELISE soutiendra sa thèse de doctorat en "Chimie", intitulée : "Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines) dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception de prodrogues de répulsifs naturels", sous la direction de Madame Jacqueline SMADJA le :

**Lundi 26 septembre 2011**  
**A partir de 14h30**  
**Salle des Conseils**  
**Faculté des Sciences et Technologies**

**Composition du jury :**

- Monsieur Ahcène BOUMENDJEL, Professeur, Université Joseph Fourier - Grenoble
- Monsieur Jean COUDANE, Professeur, Université de Montpellier I
- Madame Anne GAUVIN-BIALECKI, Maître de Conférences, H.D.R., Université de La Réunion
- Madame Françoise NEPVEU, Professeur, Université Paul Sabatier – Toulouse III
- Monsieur Jimmy SÉLAMBAROM, Maître de Conférences, Université de La Réunion
- Madame Jacqueline SMADJA, Professeur, Université de La Réunion

**Résumé en français :**

La réévaluation des impacts toxicologique et environnemental des répulsifs synthétiques conduit à reconsidérer les répulsifs d'origine naturelle pour la prévention des maladies transmises par les insectes (dengue, chikungunya, paludisme,...). Cette étude se rapporte aux structures de type bis(oxazolidine) envisagées comme prodrogues de répulsifs naturels par leur conversion avec le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (TRIS). Différents protocoles et voies de synthèse ont été étudiés sur une série représentative d'aldéhydes pour définir l'étendue et les limites de l'approche permettant de concentrer deux unités d'un même principe actif au sein de bis(oxazolidines) symétriques et de reproduire un effet synergique avec deux unités différentes formant des bis(oxazolidines) dissymétriques. La fonctionnalisation des bis(oxazolidines) a été également envisagée pour moduler leur balance hydrophile-lipophile. L'étude de la réaction de cyclocondensation met en évidence l'influence des paramètres structuraux sur le procédé de synthèse des bis(oxazolidines), la stabilité des intermédiaires (monooxazolidines) et la stéréosélectivité de la réaction. L'interprétation des résultats est proposée sur la base des effets (stéréo)-électroniques. Cette étude démontre l'intérêt de cette approche chimique pour la production de prodrogues de répulsifs naturels qui peuvent constituer des atouts pour le développement durable.

**Mots-clés :** Tris(hydroxyméthyl)aminométhane - Bis(oxazolidines) - Prodrogues - Répulsif naturel - Synthèse - Equilibre tautomérique - Effets stéréoélectroniques .

## **Résumé en anglais :**

The more sensitive human and environmental risk assessments of non natural repellents have encouraged the rehabilitation of botanical-based repellents for the prevention of insect-transmitted diseases (dengue, chikungunya, malaria...). This study is related to bis(oxazolidine) structures envisaged as prodrug derivatives of natural repellents by their conversion with tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS). The scope and limitations of various procedures and pathways have been assessed with structurally diverse aldehydes to concentrate two identical units in the symmetrical structures and to reproduce a synergistic effect with two different units in the unsymmetrical ones. Subsequent functionalization of the heterocyclic derivatives has been achieved to modulate their hydrophilic-lipophilic balance. The study of the cyclocondensation reaction shows evidence for the influence of structural effects not only on the chemical process but also on the relative stability of the monocyclic intermediates and the stereochemical outcomes of the reaction. The results are discussed on the basis of (stereo)-electronic effects. Finally, this study confirms the feasibility of this chemical approach to produce prodrugs of natural repellents which could appear as a contributive effort to sustainable development.

**Keywords :** Tris(hydroxymethyl)aminomethane - Bis(oxazolidines) - Prodrugs - Natural repellent - Chemical synthesis - Ring-chain tautomerism - Stereoelectronic effects

La soutenance est publique.