

# Stéréochimie des pesticides

Josette Fournier

## Résumé

Beaucoup de pesticides organiques sont des stéréoisomères. Ces derniers peuvent présenter des effets biologiques très différents, dont quelques exemples sont présentés dans cet article. Alors que de nombreux produits ont été longtemps dénommés et commercialisés sous forme de mélanges stéréoisomériques pour des raisons de commodité, de nouvelles méthodes de synthèse permettent aujourd'hui de ne produire que les stéréoisomères désirables pour un usage donné. La disponibilité de standards analytiques stéréochimiquement purs et de phases chromatographiques chirales permet de connaître la composition stéréoisomérique des résidus. Ces avancées devraient amener rapidement les fabricants, utilisateurs et pouvoirs publics chargés des réglementations à mieux distinguer l'individualité des stéréoisomères.

## Mots-clés

**Pesticide, stéréoisomère, conformation, configuration, biocatalyse.**

## Abstract

### Pesticides stereochemistry

Many organic pesticides are stereoisomers. Biological effects of stereoisomers can be very different and some examples are examined in this paper. Many products have been named and sold as mixtures of stereoisomers, but thanks to biocatalytic methods, pure stereoisomers can be now produced. Pure analytical standards and chiral chromatographic phases become available for quantifying the stereochemical composition of pesticide residues. This progress could lead manufacturers, users and registration and control offices to better distinguish stereoisomers in the future.

## Keywords

**Pesticide, stereoisomer, conformation, configuration, biocatalysis.**



Traitement de pesticide sur parcelles de céréales dans l'Eure et Loire. ©WEBER Jean/INRA.

Pasteur considérait la chiralité comme la marque du vivant. Il n'est pas surprenant que les produits bioactifs soient souvent chiraux et réciproquement. En conséquence, il faut être très attentif à la chiralité des produits, médicaments ou pesticides, dont on attend une interaction à notre bénéfice avec des organismes vivants et dont on redoute des effets indésirables sur des espèces vivantes. Ils font partie des produits stéréoisomériques.

Les produits chiraux naturels sont souvent engendrés sous une forme stéréoisomérique pure (acides aminés de la série L, sucres de la série D). Ceux qui sont obtenus par synthèse chimique classique, en dehors des cas de catalyse stéréospécifique, sont généralement des mélanges de

stéréoisomères. Leur séparation est coûteuse ; c'est pourquoi on a longtemps considéré, surtout lorsqu'il s'agissait de détruire (et non de soigner) l'espèce cible, que l'on pouvait se dispenser de ces séparations et utiliser le produit en mélange, les stéréoisomères inactifs ou faiblement actifs ne jouant qu'un rôle de charge. C'était négliger qu'un stéréoisomère inactif comme pesticide sur l'espèce visée pouvait manifester une activité antagoniste ou une autre activité sur la cible, ou agir sur d'autres cibles [1]. Si le chimiste identifie clairement les stéréoisomères pour des produits différents, l'utilisateur peut hésiter, longtemps trompé par un seul nom (de marque et de substance active, et même un seul CAS RN, « Chemical abstract service registry number ») pour le mélange de produits. Il faut donc reconnaître dans une structure chimique les motifs responsables de la chiralité ou d'un autre type de stéréoisomérisation.

Les structures des différents composés cités dans la suite du texte sont données dans la *figure 1*.

En 1974, Roussel-Uclaf présentait avec une légitime fierté la deltaméthrine comme un insecticide stéréoisomériquement propre, d'emblée débarrassé

de ses sept stéréoisomères. Dans d'autres cas de produits bioactifs, on n'avait retiré du commerce les stéréoisomères indésirables que sous la pression d'accidents (thalidomide) ou d'études toxicologiques conduites après la commercialisation (hexachlorocyclohexane).

Dans l'*Index phytosanitaire* 2006 [2], qui est la « bible » des professionnels de la protection des végétaux, nous lisons (p. 152) que la lambda-cyhalothrine, inscrite sur la liste positive européenne des molécules autorisées, est le « mélange de rapport 1/1 de l'ester (Z)-(1R,3R), S et de l'ester (Z)-(1S,3S), R » du 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' $\alpha$ -cyano-3-phénoxybenzyle (nomenclature francophone recommandée

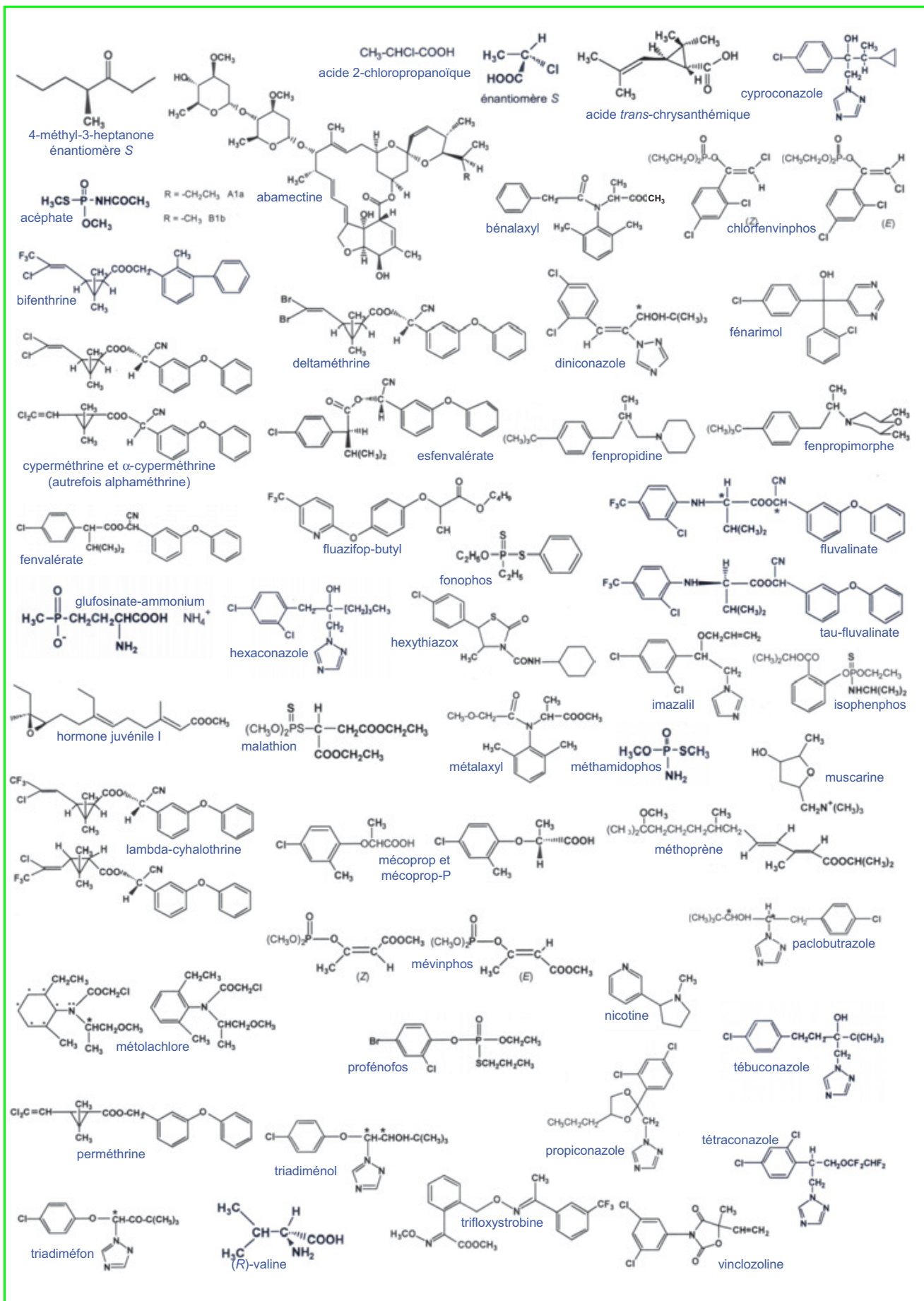


Figure 1 - Les différents pesticides chimiques rencontrés dans le texte.

par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée). L'hexythiazox est la *trans-N*-cyclohexyl-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-2-oxothiazolidinone-3-carboxamide (p. 121). Le méthoprène (radié de la liste depuis le 25 juillet 2003, mais dont les analystes peuvent encore devoir chercher des résidus) était le (2*E*,4*E*)-11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-2,4-dodécadiénoate d'isopropyle. L'isophenphos, également radié, était le nom du mélange de deux stéréoisomères en proportion 1/1, dénommés (*R*) et (*S*)-*O*-[éthoxy-*N*-isopropylamino(thiophosphoryl)]salicylate d'isopropyle.

Les lettres *E*, *Z*, *R*, *S* et les préfixes *cis* et *trans*, ajoutés à la formule selon les conventions établies [3], nous renseignent sur l'arrangement des atomes dans l'espace. Le chimiste organicien peut alors écrire la formule développée stéréochimique de la molécule en suivant aussi des règles strictes de représentation. L'agronome ou le législateur qui ne sont pas chimistes peuvent être légitimement décontenancés par ce langage. Dans les préliminaires, les paragraphes sur les stéréoisomères et les conformères sont écrits plus précisément à leur intention ; celui traitant des effets biologiques s'adresse plus spécialement aux chimistes.

## Préliminaires

### Stéréoisomères

Les stéréoisomères ont la même formule développée plane, les atomes sont enchaînés dans le même ordre, mais leur arrangement dans l'espace est différent. Leur mutuelle conversion est parfois possible. C'est une véritable réaction chimique, avec rupture de liaisons interatomiques et recombinaison. Voici trois exemples de tels arrangements.

Dans l'hexythiazox, le groupe 4-chlorophényle et le groupe méthyle sont disposés de part et d'autre du plan du cycle pentagonal auquel ils sont attachés, c'est ce qu'indique dans la formule le mot *trans*. S'ils avaient été dans la position contraire, on aurait employé le mot *cis*. Ces mots caractérisent l'existence d'une stéréochimie dite géométrique dans les cycles. On dit qu'il existe deux configurations de la *N*-cyclohexyl-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-2-oxothiazolidinone-3-carboxamide. Les stéréoisomères, appelés plus précisément dans ce cas diastéréoisomères, n'ont pas les mêmes constantes physiques (solubilité, température de changements d'états...) et leurs propriétés organoleptiques (goût, couleur, odeur...) peuvent différer, ainsi que leurs propriétés pharmacologiques.

Un second cas de stéréoisométrie géométrique est représenté par le méthoprène. Les atomes de carbone de la double liaison numérotés 4 et 5 et les atomes qui leur sont directement attachés sont situés dans le même plan horizontal, les atomes d'hydrogène sont disposés de part et d'autre du plan vertical passant par ces deux carbones ; on peut concevoir une molécule diastéréoisomère dans laquelle ils seraient disposés du même côté. La disposition dans le méthoprène, rapportée à des conventions élaborées, se traduit par l'addition à la formule du terme (4*E*).

L'isophenphos illustre un cas de stéréoisométrie différente, appelée stéréoisométrie optique. Les quatre groupes substituants de l'atome de phosphore dessinent autour de lui un tétraèdre et ils sont différents ; si nous leur attribuons des numéros d'ordre, en nous plaçant à l'intérieur du « parapluie » limité par les substituants 2, 3 et 4, nous

## Les noms des pesticides

On les appelle pesticides, produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques, produits antiparasitaires à usage agricole ou biocides. Le nom recommandé par l'Association française de normalisation (NF U 43 000) en 1980, produits agropharmaceutiques, est le moins employé. Le (ou les) produit(s) chimique(s) responsable(s) de l'activité pesticide dans une préparation est appelé substance active. La substance active peut être un mélange stéréoisomérique. Les noms systématiques des produits organiques, obéissant aux règles recommandées par l'IUPAC, ou à celles du CAS (Chemical Abstracts Service), sont mal commodes d'emploi dans le langage courant. Les organismes officiels de normalisation, AFNOR en France, BSI (British Standards Institute) en Grande-Bretagne, ANSI (American National Standards Institute)..., ont donc retenu des « noms communs » pour les substances actives. Cette normalisation est coordonnée au niveau mondial par l'ISO (International Standardization Organisation), souvent sous deux écritures, française et anglaise, comme deltaméthrine (ISO-F) et deltamethrin (ISO-E). Certaines substances actives, les plus anciennes, ont des noms chimiques abrégés : 2,4-D pour acide (2,4-dichlorophénoxy)éthanoïque ou DDT pour le 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane (anciennement dichlorodiphényltrichloréthane), qui sont reconnus comme « nom commun ». Pour d'autres, le nom chimique abrégé s'ajoute au nom commun : ainsi l'acide (*RS*)-2-(4-chloro-2-méthylphénoxy)propanoïque porte le nom chimique abrégé de MCPP et le nom commun de mécoprop ; on distingue depuis une quinzaine d'années le stéréoisomère de configuration *R* sous le nom de mécoprop-*P*. En outre, les firmes qui développent ces produits attribuent aux préparations qui les contiennent des noms de marque déposée, noms de fantaisie, tel Aliette flash® pour un produit du commerce à base de fosétyl-Al. Les nouveaux produits ont de plus un nom de code qui préserve le secret de leur identité au cours des premiers essais d'activité. Pour trouver les correspondances entre ces noms, on peut consulter l'*Index Phytosanitaire* (annuel) (ACTA, Paris, [www.acta.asso.fr](http://www.acta.asso.fr)), *The Agrochemicals Handbook* (Royal Society of Chemistry, Cambridge) ou *The Pesticide Manual* (CDS Tomlin, BCPC, Alton, [www.bcpc.org](http://www.bcpc.org)).

voyons qu'il faut tourner dans le sens des aiguilles d'une montre pour passer du substituant 4 au 3, puis au 2, dans la molécule représentée à gauche, ou dans le sens inverse sur la molécule représentée à droite (figure 2). On les distingue par les conventions *R* (rectus) ou *S* (sinister). Ce sont les configurations inverses l'une de l'autre du *O*-[éthoxy-*N*-isopropylamino(thiophosphoryl)]salicylate d'isopropyle. La conversion de l'une en l'autre est une réaction chimique : on parle d'inversion de configuration.

L'attribution des numéros d'ordre obéit à des règles strictes grâce auxquelles les dénominations sont univoques et sans ambiguïté. Le phosphore constitue ici un centre d'asymétrie.

Les molécules dotées de tels motifs tétraédriques dans lesquels l'atome central porte quatre substituants différents font, en solution, tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée plane, sur le trajet de laquelle on les place, vers la droite, elles sont dites dextrogyres, ou vers la gauche, elles sont lévogyres. L'angle de rotation est proportionnel à la concentration, le sens de rotation est indépendant des conventions de configuration *R* ou *S*.

A concentration égale, deux molécules qui sont images l'une de l'autre dans un miroir plan induisent des rotations de même grandeur et de sens opposé. C'est l'unique différence qu'elles présentent quant à leurs propriétés physiques. Leurs propriétés chimiques sont identiques face à un réactif



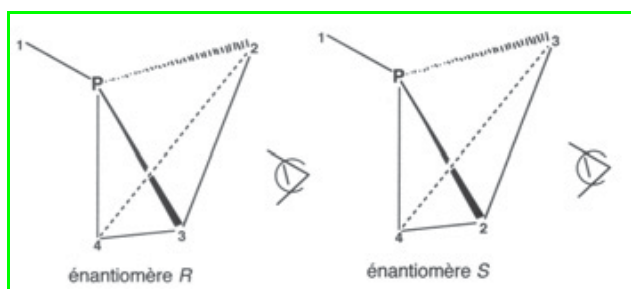


Figure 2 - Configurations *R* et *S* de l'isophenphos.

achiral. Leurs propriétés biologiques sont généralement différentes lorsqu'elles résultent de leur reconnaissance par un récepteur, une enzyme ou une protéine porteuse qui sont eux-mêmes chiraux. Ce sont des énantiomères, qui vont par paire. Le mélange équimoléculaire de deux énantiomères est appelé mélange racémique. Il est inactif sur la lumière polarisée. La transformation chimique d'un énantiomère en mélange racémique (50 % de transformation) est une racémisation. On caractérise la pureté optique d'un mélange énantiomérique quelconque par le rapport de son pouvoir rotatoire spécifique à celui de l'énantiomère pur, exprimé en pourcentage :  $P = [\alpha]/[\alpha]_{\max} \times 100$ .

Les choses sont plus complexes quand la molécule présente deux centres d'asymétrie, l'un peut être inversé et l'autre non ; la molécule résultante n'est pas l'image spéculaire de la première : ce sont des diastéréoisomères optiques. Comme les diastéréoisomères géométriques, ils ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes.

Une structure moléculaire peut combiner plusieurs centres d'asymétrie, et aussi des motifs de stéréoisomérisation géométrique. On voit croître le nombre des diastéréoisomères possibles répondant pourtant à une même formule développée plane. Deux diastéréoisomères qui diffèrent par la configuration d'un seul centre d'asymétrie sont des épimères.

Pour plus de détails sur les conventions de dénomination, d'écriture et de représentation, et pour d'autres exemples, le lecteur se rapportera à un manuel de chimie organique [3-4]. Il existe notamment un cas de stéréoisomérisation optique sans centre d'asymétrie dans les molécules hélicoïdales.

Nous devons repérer les motifs responsables de l'existence de stéréoisomères (cycles, doubles liaisons, centres tétraédriques) pour prévoir le nombre de stéréoisomères correspondant à une même formule développée plane, et les différences de propriétés qui peuvent guider dans le choix d'une méthode de séparation, tout en gardant à l'esprit que les stéréoisomères sont des molécules différentes. Ainsi, le mécoprop est commercialisé sous la forme du mélange racémique (dans Chima cop<sup>®</sup> d'Agriphyt par exemple) et sous la forme de l'énantiomère dextrogyre seul (mécoprop-P dans Triormone DX<sup>®</sup> de FlexAgri). Le malathion est commercialisé sous forme du mélange racémique. Le chlorfenvinphos est le mélange des diastéréoisomères de configuration *Z* et *E* dans le rapport *Z/E* = 8,6/1.

Le métolachlore offre un cas de stéréoisomérisation que nous n'avons pas encore décrit : l'atome d'azote présente un doublet d'électrons libres conjugué avec les électrons  $\pi$  du cycle aromatique et ceux du groupe carboxyle, cette

conjugaison entraînant une coplanéité des liaisons. Quand le cycle aromatique est substitué par des groupes alkyles différents, comme dans le métolachlore, le groupe acyle peut être situé soit du même côté que le substituant éthyle du cycle, soit de l'autre. Les deux dispositions existent : on parle d'atropoisomères. Chacun est constitué de deux énantiomères dus au carbone asymétrique, il y a donc quatre métolachlores. A ma connaissance, aucune étude n'a été publiée sur d'éventuelles différences de propriétés des atropoisomères. La chiralité de la vinclozoline est aussi ignorée. Divers fongicides inhibiteurs de la biosynthèse de l'ergostérol sont chiraux : c'est le cas par exemple du propiconazole, de l'imazalil, du fénarimol, du triadiménol, du diniconazole, etc. Le diniconazole présente en outre une stéréoisomérisation géométrique due à la double liaison extracyclique C=C ; on le commercialise sous la forme du racémique *E* (deux énantiomères). Le propiconazole offre deux centres asymétriques, et par conséquent quatre stéréoisomères. La forme commerciale de l'imazalil est le racémique, comme celle du fénarimol. Dans le triadiménol, les diastéréoisomères (*1RS,2SR*) prédominent sur les diastéréoisomères (*1RS,2RS*) dans le rapport 7/3 ; néanmoins, chacun est présent sous la forme de deux énantiomères : ce sont donc aussi quatre stéréoisomères qui existent dans le mélange. Les deux doubles liaisons de la trifloxystrobine sont de configuration *E*, on n'est donc en présence que d'un seul stéréoisomère. L'abamectine contient plus de 80 % d'avermectine A1a et moins de 20 % d'avermectine B1b, chacune avec cinq doubles liaisons, six cycles et une quinzaine de carbones asymétriques.

68 % des substances actives entrant dans les préparations insecticides homologuées dans la décennie 1980-1990 présentaient des cas de stéréoisomérisation. En 1981, une enquête du gouvernement canadien portant sur 550 pesticides donnait 13 produits d'origine naturelle, chiraux et commercialisés sous la forme d'un unique stéréoisomère, et 537 produits de synthèse dont 90 étaient chiraux et 7 seulement commercialisés sous la forme d'un stéréoisomère pur. Parmi les 693 pesticides recensés par le British Crop Protection Council en 2000, 38 % étaient des stéréoisomères [5]. La plupart des pesticides chiraux se trouvent dans les six familles suivantes : organophosphorés, acides aryloxyalcanoïques, pyréthrinoides, acylanilides, triazoles, phéromones et hormones juvéniles d'insectes [6-7].

### Effets biologiques

Un système biologique (anticorps, enzyme, récepteur) est stéréosélectif lorsqu'il réagit différemment avec chaque constituant d'une paire d'énantiomères. On caractérise la stéréosélectivité par l'index eudismique : logarithme décimal du rapport de l'affinité ou de l'activité de l'énantiomère le plus actif (eutomère) à l'activité de l'autre (distomère). Le rapport est d'autant plus grand que le système est mieux ciblé, si le centre de chiralité est impliqué dans la reconnaissance. L'index eudismique peut guider dans le choix entre plusieurs substances candidates au développement.

Dans une famille d'organophosphorés présentant, comme le fonophos, un phosphore asymétrique, on a constaté, une variation linéaire croissante de l'index eudismique avec le logarithme de la vitesse d'inactivation de l'acétylcholinestérase par l'énantiomère le plus actif. Lorsque l'on opère avec des organophosphates dont le centre de chiralité n'est pas le phosphore mais un carbone voisin,

comme dans le malathion, la variation de l'index eudismique pour l'acétylcholinestérase est très limitée. Ces résultats s'interprètent en considérant que le phosphore est directement impliqué dans l'inactivation de l'acétylcholinestérase [7].

Après la découverte de l'allostérie en 1965 par Monod, Wyman et Changeux, les biochimistes ont porté une attention nouvelle dans les années 70 à l'organisation dynamique des structures moléculaires du vivant. Jusque là, la stéréosélectivité des enzymes était fondée sur l'image statique clé/serrure proposée par Emil Fischer en 1906. Des avancées technologiques et méthodologiques ont concouru pour favoriser la nouvelle orientation (RMN, RPE, informatique et chimie théorique, analyse conformationnelle). On imagine plutôt aujourd'hui qu'une mutuelle adaptation stéréochimique intervient entre le substrat et la structure macromoléculaire qui le reconnaît.

## Conformères

Une même molécule peut adopter des dispositions spatiales différentes qui sont des conformations différentes de la molécule. Certaines sont énergétiquement favorisées, on les désigne sous le nom de conformères. Il suffit d'un faible apport d'énergie pour induire des rotations à l'intérieur de la molécule et la transformer d'un conformère en un autre, sans rupture de liaison. Dans le cas de l'éthane, moins de  $12 \text{ kJ.mol}^{-1}$  sont nécessaires (4 % de l'énergie totale de liaison), c'est très peu devant l'énergie thermique disponible à  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , de sorte que l'interconversion se produit rapidement et continuellement à température ordinaire. Cette énergie est appelée barrière de rotation. On peut ralentir ces mouvements en abaissant la température. Par comparaison, il faut  $410 \text{ kJ}$  pour rompre une liaison C-H. Néanmoins, une « photographie » instantanée d'une population de molécules d'éthane montrerait que la proportion de molécules éclipsées relativement aux molécules décalées, n'est que de 1 % à  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Le cycle hexagonal du cyclohexane se déforme ainsi entre un conformère chaise et un autre, en passant par toute une série de conformations flexibles dont la moins stable a la forme d'un bateau. Les liaisons, équatoriales sur l'un, sont devenues axiales sur le second conformère ; c'est la même molécule. L'énergie nécessaire est de  $43 \text{ kJ}$ . Différentes techniques permettent de distinguer les conformères d'une molécule et de les étudier, celle de choix étant la RMN.

Les molécules sont rarement isolées ; elles libèrent de l'énergie en s'associant avec leurs voisines, par l'établissement de liaisons faibles ou liaisons de Van der Waals, et parfois se créent des liaisons plus fortes comme les liaisons hydrogène. Cette énergie intervient pour orienter l'adoption d'une conformation favorable à l'interaction. Les conformères privilégiés dans un solvant ne sont pas nécessairement les mêmes dans un autre. La proximité d'un site de fixation macromoléculaire détermine la conformation d'une molécule bioactive et inversement. L'adaptation est mutuelle. L'activité pharmacologique d'une molécule pesticide dépend de son aptitude à adopter une conformation reconnue par le site d'une molécule réceptrice.

Parmi les récepteurs de l'acétylcholine, certains sont stimulés sélectivement par la muscarine, d'autres par la nicotine. La stéréosélectivité des récepteurs muscariniques est très grande en faveur du stéréoisomère de la muscarine de configuration (2*S*,3*R*,5*S*). Avec les seconds, la nicotine naturelle de configuration *S* est généralement plus active que son énantiomère, bien que la stéréosélectivité ne soit pas élevée et varie beaucoup d'un tissu à un autre.

L'interprétation qui a été proposée est que la forme ouverte de l'acétylcholine lui permet d'adopter un grand nombre de conformations et de se fixer à l'un et à l'autre type de récepteur. Au contraire, les formes cycliques de la muscarine et de la nicotine induisent une rigidité moins permissive qui permet à l'une de prendre une conformation capable de se fixer sur un type de récepteur et lui interdit l'accès à l'autre.

## Modes d'action de la biostéréosélectivité

La stéréosélectivité biologique résulte de plusieurs complémentarités stériques. Par exemple, le temps de demi-vie d'énantiomères inclut en effet des vitesses différentes de fixation à des protéines de transport, et d'interaction avec plusieurs autres systèmes chiraux, immunologiques, récepteurs, ou enzymatiques, enzymes ou hormones cibles de l'action pesticide et enzymes de métabolisation. S'il s'agit de diastéréoisomères, les interactions hydrophobes/hydrophiles seront aussi différentes [8]. Les produits biosynthétisés se comportent comme ceux qui sont issus de la synthèse chimique lorsqu'ils sont administrés à des organismes étrangers, ou (et) en doses non physiologiques ou introduits par des voies non physiologiques.

On produit aujourd'hui des stéréoisomères purs grâce à la disponibilité de catalyseurs chiraux incluant des enzymes et l'usage de blocs de construction ou synthons chiraux pré-élaborés. On manque néanmoins de données sur les membres des familles de stéréoisomères et nombre de mesures obtenues sur des mélanges sont sans utilité, comme si l'on prétendait caractériser un enfant par l'âge moyen de sa fratrie.

Le paclobutrazole, inhibiteur de la biosynthèse des acides gibbérielliques et des stérols, est utilisé pour limiter la croissance des rameaux de crucifères oléagineuses. La formule montre l'existence de deux carbones asymétriques et correspond à quatre diastéréoisomères : (2*R*,3*R*), (2*S*,3*S*), (2*R*,3*S*) et (2*S*,3*R*). L'activité anti-hormonale appartient principalement au diastéréoisomère lévogyre (2*S*,3*S*). Son énantiomère (2*R*,3*R*) présente une activité antifongique contre les rouilles des céréales. Le paclobutrazole est vendu sous forme du mélange racémique de ces deux énantiomères ; il est inutilisable contre les rouilles car il aurait alors une action herbicide indésirable sur les céréales traitées.

Le fluazifop-butyl inhibe la biosynthèse des acides gras et est utilisé pour désherber de nombreuses cultures de dicotylédones ; l'énantiomère *R* est actif en pré- et post-levée, l'énantiomère *S* n'est actif qu'utilisé en pré-levée. L'un et l'autre doivent subir une hydrolyse en acide dans la plante ou le sol. L'énantiomère *S* doit de plus subir une inversion de configuration qui est réalisée par des microorganismes du sol. *In vitro*, sous forme acide ou sous forme d'ester, il est inactif. Or depuis plusieurs années, on cherche à réduire les traitements d'assurance et à ne traiter les cultures qu'après identification des espèces indésirables, on évite donc les traitements de pré-levée. C'est pourquoi seul l'énantiomère *R* est commercialisé aujourd'hui (fluazifop-P-butyl).

Il arrive en outre que les deux composants d'un racémique forment un eutectique, c'est-à-dire une association à l'état solide qui fond à température constante et inférieure à celle des énantiomères isolés. Ce cas présente évidemment une source de difficulté pour le formateur chargé de la mise au point d'un produit commercial stable dans une large gamme de températures.

Le triadiméfon est un profongicide qui est réduit *in vivo* en triadiménol. Le triadiméfon racémique peut conduire aux quatre stéréoisomères du triadiménol. La composition stéréoisomérique du mélange obtenu par réduction sous l'influence d'enzymes chirales différentes n'est pas la même dans toutes les espèces : après 24 h d'incubation, le *Botrytis cinerea* donne 82 % de triadiménol (1*R*,2*S*), 5 % de triadiménol (1*S*,2*R*) et 13 % de triadiménol (1*S*,2*S*) ; le *Fusarium culmorum* donne 29 % du premier, 70,5 % du second et 0,5 % de triadiménol (1*R*,2*S*). Or, l'activité fongicide des stéréoisomères du triadiménol n'est pas identique : le diastéréoisomère (1*S*,2*R*) se montre généralement le plus actif et le diastéréoisomère (1*R*,2*S*) le moins actif. Ceci explique la différence de sensibilité au traitement des deux champignons.

La cyperméthrine est un insecticide de la famille des pyréthrioides, sa formule se signale par un carbone asymétrique et un cyclopropane porteur de deux groupes différents sur des carbones voisins. On décompte donc quatre stéréoisomères, le carbone de configuration *R* ou *S* pouvant être associé au cycle *cis*- ou *trans*-substitué. La dégradation métabolique est sous la dépendance d'estérases. L'hydrolyse, par les enzymes de microsomes de foie de souris, du mélange de stéréoisomères *trans*, est neuf fois plus rapide que celle du mélange de stéréoisomères *cis* ; le stéréoisomère (1*R*,3*S*) de la perméthrine est oxydé 250 fois vite que son énantiomère.

La rate et le foie de souris, rats et chiens auxquels on a administré le mélange des quatre stéréoisomères du fenvalérate deviennent microgranuleux ; cette toxicité a pu être attribuée à un seul des stéréoisomères (2*R*, $\alpha$ *S*), du fait de la formation stéréospécifique d'un métabolite, l'acide 2-(4-chlorophényl)isovalérique. Celui-ci forme un ester lipophile du cholestérol dont l'hydrolyse est spécialement lente. Par ailleurs, les stéréoisomères de configuration  $\alpha$ *R* ont montré les plus longs temps de demi-vie dans plusieurs sols. Ce sont les raisons pour lesquelles le mélange (fenvalérate) a été remplacé par l'esfenvalérate, stéréoisomère unique de configuration (2*S*, $\alpha$ *S*).

Le métalaxyl et le béalaxyl sont des fongicides de la famille des acylalanines, inhibiteurs de l'ARN-polymérase. Le rapport des concentrations, qui inhibent de 50 % la croissance mycélienne du *Phytophthora palmivora* pour l'un et du *Phytium irregulare* pour l'autre, sont respectivement de 46 et de 840 en faveur du stéréoisomère *S* (dextrogyre), qui est donc le moins actif. Le premier n'est commercialisé aujourd'hui que sous la configuration *R* (métalaxyl-M ou méfénoxam). Néanmoins, des expérimentations montrent que les deux énantiomères du béalaxyl inhibent également la germination des spores de *Plasmopara viticola* [8]. Cette observation laisse supposer une action fongitoxique superposée, non stéréospécifique, différente de celle qui intervient dans l'inhibition de la croissance mycélienne. Les deux produits proviennent de recherches sur des herbicides dérivés du métolachlore dont la substitution du groupe acyle a finalement conduit à d'intéressants fongicides systémiques.

Alors que le métolachlore était le mélange racémique, le *S*-métolachlore était un mélange contenant au moins 80 % de l'énantiomère de configuration *S*. Outre un carbone asymétrique, la formule de cette molécule disubstituée en positions 2 et 6 sur le cycle aromatique laisse entrevoir un cas d'atropoisomérisation, dû à la rotation restreinte autour de la liaison entre le cycle et l'atome d'azote, le groupe chloré porté par l'azote se trouvant du même côté que le groupe éthyle substituant le cycle ou de l'autre. L'activité herbicide

appartient aux deux énantiomères du premier. Les deux autres stéréoisomères sont inactifs. La commercialisation du *S*-métolachlore, après 1997, avait permis de réduire de 40 % la masse de produit inutilement répandu. Ces deux herbicides ont, l'un et l'autre, été radiés de la liste européenne en 2003.

La fenpropidine et la fenpropimorphe appartiennent à la famille des morpholines agissant dans la biosynthèse des stéroïdes au niveau de la  $\Delta^8$ - $\Delta^7$  isomérase [9]. Chacun présente un carbone asymétrique. La fenpropimorphe offre de plus une stéréoisomérisation de cycle, les groupes méthyles qui substituent l'hétérocycle pouvant être en configuration *cis* ou *trans*. L'activité des quatre stéréoisomères a été étudiée séparément sur la croissance de divers champignons ( $C_{150}$ ) (*Oomycètes*, *Deutéromycètes* et *Basidiomycètes*) : le stéréoisomère (*S*)-*cis* s'est toujours révélé le plus actif. Cependant, les deux fongicides sont commercialisés sous forme de mélange énantiomérique (dans la fenpropimorphe, les deux composants du diastéréoisomère *cis*).

Des études conduites sur le paclobutrazole et le triadiméfon ont montré que les stéréoisomères dont le carbone alcoolique est de configuration *S* inhibent la biosynthèse de la gibbérelline, tandis que ceux de configuration *R* sont fongitoxiques.

Il faut ajouter que les expérimentateurs négligent souvent de s'assurer que le stéréoisomère étudié est stable, c'est-à-dire qu'il ne subit ni racémisation, ni épimérisation, de sorte qu'un grand nombre de résultats rapportés dans la littérature sont contradictoires et inexploitables. Par exception, plusieurs études portent sur la stabilité stéréochimique d'énantiomères, en solutions ou exposés à la lumière. Ainsi, le triadiméfon en solutions aqueuses tamponnées, entre pH 4 et 8, se racémise totalement en 16 heures dès pH 6 et plus rapidement encore en solutions plus alcalines [10]. Nous avons montré que les solvants hydroxylés employés dans les formulations et les protocoles d'analyse (méthanol, éthanol...) isomérisent plusieurs pyréthrioides (esfenvalérate, lambda-cyhalothrine, alphaméthrine) [11]. Les espèces biologiques montrent une stéréosélectivité variable pour réduire par voie enzymatique le triadiméfon en triadiménol, qui est la forme active du fongicide. De plus, la métabolisation des stéréoisomères, sous contrôle enzymatique, ne se produit pas selon le même chemin ni à la même vitesse, de sorte que la composition d'un mélange stéréoisomérique en expérience change continuellement avec la durée de l'incubation. Selon les cas, il y aura accumulation du stéréoisomère actif, ou d'un autre, indifférent ou antagoniste. Ces phénomènes, liés à la stéréoisomérisation, interviennent dans ce que nous appelons persistance, rémanence et résistance. Les produits pesticides subissent principalement des oxydations, des réductions, des hydrolyses et des réactions de conjugaison.

L'oxydation microsomiale du profénofos désactive l'énantiomère dextrogyre mais accroît l'activité de l'énantiomère lévogyre d'un facteur 34. L'interprétation de ces faits a été la suivante : sur le (+) profénofos, le groupe O-Aryl est dans la disposition spatiale convenable pour réagir avec le résidu séryle de l'acétylcholinestérase ; sur l'autre énantiomère, c'est le groupe sulfoxyde plus lent à la substitution qui tient cette place, sa durée de vie est donc augmentée. Le mévinphos offre un autre exemple d'une différence de métabolisation de stéréoisomères : le diastéréoisomère de configuration *E* est rapidement déméthylé par une glutathion *S*-transférase, tandis que le diastéréoisomère *Z* subit une hydrolyse en diméthylphosphate.

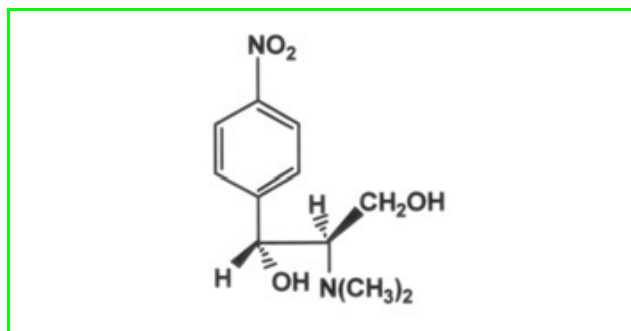


Figure 3 - Base chirale utilisée pour dédoubler l'acide *trans*-chrysanthémique.

Les médiateurs chimiques, phéromones, hormones juvéniles, répulsifs, inappétants, présentent des cas nombreux de stéréoisomérisation et montrent des activités très spécifiques, soit qu'un seul stéréoisomère soit reconnu, soit que l'activité décroisse très rapidement en dehors d'étroites limites de composition stéréoisomérique. Ainsi, l'hormone juvénile naturelle HJ I est 12 000 fois plus active que son énantiomère sur les larves de ver à soie, ce qui démontre une très grande énantiosélectivité de son récepteur ; 0,04 µg par larve suffit pour induire 50 % de mues larvaires, attestant aussi une très grande sensibilité. La 4-méthyl-3-heptanone est la phéromone d'alarme d'*Atta texana* ; l'énantiomère S est environ 400 fois plus actif que l'énantiomère R. La littérature cite un coléoptère ayant pour phéromone d'agrégation une lactone chirale dont il ne reconnaît que le mélange des énantiomères en proportion (R)/(S) = 85/15.

## Synthèse de pesticides chiraux

La sécurité et l'efficacité imposent de commercialiser autant que possible des produits étroitement ciblés, ce qui conduit donc à séparer les stéréoisomères. Il existe aujourd'hui des méthodes permettant d'obtenir des molécules énantio-pures. Une réaction est stéréospécifique lorsque la configuration du produit est liée à celle du réactif. Appliquée à chacun de deux énantiomères, elle conduit à partir de l'un au produit énantiomère de celui obtenu avec l'autre ; appliquée à chacun de deux diastéréoisomères E et Z, elle conduit à partir de l'un au produit de configuration différente de celui obtenu de l'autre. Une réaction est stéréosélective lorsqu'elle conduit à des stéréoisomères en proportions différentes. Le coût, la réglementation et l'image écologique du produit sont les principaux facteurs qui dirigent le choix des fabricants. Trois stratégies de production ont été retenues.

- La synthèse classique conduit à des racémiques, et l'on s'efforce ensuite de séparer les énantiomères. La méthode la plus ancienne et la plus suivie par les chimistes a consisté à les transformer en diastéréoisomères par réaction avec un produit énantio-mériquement pur ; sachant que les diastéréoisomères ont des propriétés physiques différentes, ils cristallisent dans des systèmes et des conditions différentes par exemple.

Ce procédé est mis plusieurs fois en œuvre dans la synthèse industrielle de la deltaméthrine. Cette molécule est un ester dont à la fois la partie carboxylique et la partie alcoolique sont chirales. Les deux énantiomères de l'acide *trans*-chrysanthémique, précurseur de la deltaméthrine, sont transformés en sels diastéréoisomères d'ammonium de la

base chirale représentée figure 3. Des deux sels, seul cristallise celui de l'acide (+) *trans*-chrysanthémique ; il est séparé de l'autre par filtration. Par des voies différentes utilisant des réactions stéréospécifiques, les deux acides sont transformés en acide (1R,3R) 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique, puis en chlorure d'acide (figure 4). Aucun des deux énantiomères de l'acide *trans*-chrysanthémique n'est perdu. Pour la partie alcoolique, on construit le 2-(3-phénoxyphényl)-2-hydroxyacétonitrile racémique (figure 5). Dans un solvant non dévoilé, les deux énantiomères de cette cyanhydrine forment deux esters diastéréoisomères avec le chlorure d'acide : l'un précipite, c'est la deltaméthrine, l'autre reste en solution. Racémisé par un agent alcalin, il peut être converti quantitativement en deltaméthrine [12].

Le même procédé, combinant la cristallisation d'un diastéréoisomère à la racémisation de l'autre, a été appliqué dans la synthèse du paclobutrazole [13].

- La seconde stratégie pour séparer les constituants d'un racémique utilise le fait qu'ils réagissent à des vitesses différentes avec un réactif asymétrique ; une estérase isolée d'*Arthrobacter globiformis* et génétiquement modifiée hydrolyse sélectivement le (1R,3S) chrysanthémate d'éthyle dans un mélange d'esters (1R,3S) et (1R,3R) [14].

Le glufosinate-ammonium, avec un carbone asymétrique, est commercialisé sous forme racémique ; des transaminases ont été utilisées pour préparer sélectivement l'énantiomère de configuration S. La lipase pancréatique du porc a aussi permis d'obtenir séparément les deux énantiomères du tétraconazole [15].

- On peut enfin partir de synthons chiraux, naturels ( $\alpha$ -pinène, menthol...) ou de synthèse ; c'est ce qu'illustre la dernière étape de la synthèse de la deltaméthrine.

La mise au point de catalyseurs chiraux d'hydrogénation a successivement amélioré la stéréosélectivité de la synthèse du métolachlore : en 1985, un catalyseur au rhodium donnait une pureté optique de 69 % ; en 1986, il était suivi d'un catalyseur à base d'iridium, puis en 1992-93, d'un autre encore plus efficace (79 %) [16].

La (R)-valine lévogyre est utilisée par Zoecon pour synthétiser le fluvalinate [17]. Commercialisé d'abord sous forme du mélange de quatre stéréoisomères (fluvalinate), ce

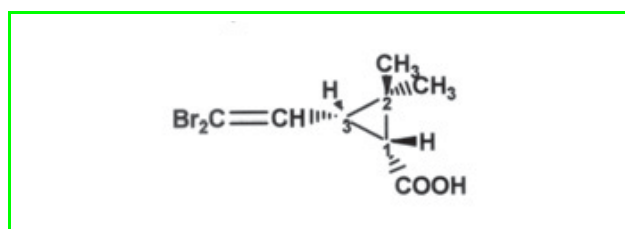


Figure 4 - Acide (1R,3R) 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique.

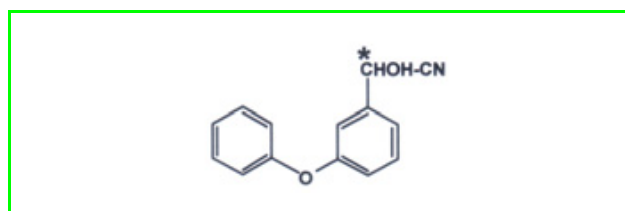


Figure 5 - Le 2-(3-phénoxyphényl)-2-hydroxyacétonitrile.



produit est réduit aujourd'hui à un couple de diastéréoisomères : tau-fluvalinate, ( $2R,\alpha R$ ) et ( $2R,\alpha S$ ). Le stéréoisomère ( $2R,\alpha S$ ) s'est en effet révélé quatre fois plus actif que le racémique. On prépare donc le tau-fluvalinate à partir de l'énantiomère de la valine naturelle (les aminoacides naturels sont de configuration S), mais la partie alcoolique de l'ester n'a pas été résolue.

La meilleure façon de se procurer ces synthons est de réaliser une étape de leur synthèse par biocatalyse. Il y a plus de 3 000 enzymes disponibles [18]. Efficaces, fonctionnant à température et pression ambiantes, souvent dans l'eau, stéréosélectifs, les biocatalyseurs offrent de grands avantages. Stauffer Chemical a expérimenté une voie partant de l'ester méthylique de l'acide ( $R,S$ )-2-chloropropanoïque (racémique) pour obtenir, grâce à une lipase de *Candida cylindracea*, l'acide ( $S$ )-2-chloropropanoïque à 95 % de pureté optique avec un rendement de 30 %. Zeneca (ICI) a fait mieux avec une 2-haloacide-déhalogénase d'*Escherichia coli* pour transformer l'acide ( $R,S$ )-2-chloropropanoïque racémique en acide ( $S$ )-2-chloropropanoïque et acide ( $S$ )-lactique. Le premier, dont la production dépasse 2 000 tonnes par an, est la base de nombreux herbicides (mécoprop-P, fluazifop-P...).

Sumimoto synthétise des alcools pour pyréthrinoïdes en partant de l'acétate racémique grâce à une lipase qui n'hydrolyse que l'ester de configuration  $R$ . Le mélange d'alcool  $R$  et d'acétate  $S$  est estérifié par l'acide nitrique fumant ou le chlorure de méthanesulfonyle, le mélange résultant est hydrolysé avec inversion de configuration du nitrate ou du mésitylate pour donner l'alcool de configuration  $S$  souhaité [19]. Des ( $R$ )- et ( $S$ )-oxynitrilases sont aussi disponibles à l'échelle industrielle ; elles catalysent efficacement et stéréospécifiquement des aldéhydes en ( $R$ )- et ( $S$ )-cyanhydrines pouvant être employées dans la synthèse de pyréthrinoïdes.

Les stéréoisomères du propiconazole ont montré *in vitro* une activité stéréosélective contre *Ustilago madis*. Ceux de configuration ( $S$ ) étant les plus actifs, deux approches, à l'aide d'un catalyseur chimique chiral d'hydrogénation (complexe du ruthénium) et par catalyse enzymatique (( $L$ )-lactate déshydrogénase), ont été étudiées pour mettre au point une synthèse stéréosélective ; l'une et l'autre ont donné les résultats escomptés. Néanmoins, la complémentarité biologique des quatre stéréoisomères paraît justifier la commercialisation du mélange.

Bien que l'on ait préparé des organophosphates énantiopurs (méthamidophos, acéphate...) [20] et que leur activité biologique soit stéréodépendante, aucun insecticide de cette famille n'est encore commercialisé sous une forme stéréochimique pure.

Six hormones juvéniles d'insectes ont été identifiées en 1907. Ces substances induisent des mues larvaires ; lorsque l'insecte cesse de les synthétiser, il subit une mue imaginaire en nymphe d'où sort l'adulte capable de se reproduire. En fournissant ces hormones artificiellement à un insecte, on l'empêche d'atteindre son stade adulte et les populations futures sont limitées. L'hormone juvénile HJ I a été synthétisée sous forme énantiopure en 1988 et son énantiomère a été obtenu en 1990 [21]. La synthèse de ces produits mobilise toutes les ressources de la chimie énantiométrique.

## Analyse de pesticides chiraux

Des méthodes analytiques sont nécessaires pour identifier les différents stéréoisomères et mesurer leurs

concentrations dans notre nourriture et dans notre environnement. Nous ne parlerons ici que de l'analyse de traces destinée à suivre le devenir des produits après un traitement phytosanitaire. La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) équipée de colonnes à phases chirales est la technique la plus appropriée et la plus utilisée à cette fin [22].

A tort, les limites maximales de résidus autorisées, fixées par les réglementations, ne distinguent qu'exceptionnellement les stéréoisomères ; or nous avons vu qu'ils présentent presque toujours des toxicités différentes. Il n'est donc pas indifférent que le résidu du mélange de deux énantiomères soit composé à 90 % de l'énantiomère le plus toxique ou à 90 % de l'autre. En outre, des diastéréoisomères engendrés par des épimérisations métaboliques, ou sous l'effet d'agents chimiques ou de la lumière et encore plus toxiques, peuvent s'être formés.

Puisque les diastéréoisomères ont des propriétés physiques et chimiques différentes, il n'est pas nécessaire pour les séparer de disposer de colonnes à phase chirale. On peut aussi séparer des énantiomères à l'aide de phases chromatographiques achirales lorsqu'ils présentent des groupes fonctionnels pouvant être dérivés en diastéréoisomères ; des acides chiraux énantiomères peuvent ainsi être transformés en esters d'alcool chiral. Les esters diastéréoisomères ont des propriétés physiques différentes qui sont exploitées pour les séparer.

Des méthodes ont été proposées pour séparer les isomères de pesticides chiraux à l'aide de phases stationnaires chirales de différents types [23]. A titre d'exemple, nous donnons les résultats d'une étude de protocoles en vue d'analyser des résidus d'insecticides pyréthrinoïdes et de triazoles fongicides dans les poireaux, et de métalaxyl dans les fraises. La deltaméthrine commerciale utilisée pour les traitements ne contenait en principe qu'un stéréoisomère ; la lambda-cyhalothrine, l' $\alpha$ -cyperméthrine, la bifenthrine, le métalaxyl, l'alphaméthrine, le tébuconazole et l'hexaconazole étaient utilisés sous forme racémique ; le tau-fluvalinate contenait deux diastéréoisomères ; le cyproconazole et le propiconazole étaient des mélanges de quatre diastéréoisomères. On devrait toujours s'assurer qu'aucune racémisation des centres chiraux n'intervient en cours d'analyse.

Par l'usage d'une phase stationnaire chirale, chaque énantiomère d'un couple forme un complexe par interaction spécifique avec la surface de la phase chirale ; ces complexes constituent un couple diastéréoisomérique. Dans l'étude que nous rapportons [11], deux phases de Pirkle avaient été sélectionnées : l'une est constituée d'un produit  $\pi$ -accepteur, la ( $R$ )- $N$ -(3,4-dinitro-1-benzoyl)phénylglycine greffée de manière covalente à la silice porteuse de groupes éthoxy-aminopropyles ; dans l'autre phase, la même silice est liée à un produit  $\sigma$ -donneur, la ( $S$ )-1-( $\alpha$ -naphtyl)éthylaminocarbonyl-( $S$ )-*tert*-leucine.

De nombreuses méthodes analytiques appliquées aux pyréthrinoïdes figurent dans la littérature. Nous avons utilisé l'acétonitrile et l'hexane pour extraire les pyréthrinoïdes, le méthanol et le dichlorométhane pour le métalaxyl, l'acétonitrile et le dichlorométhane pour les triazoles. Nous avons procédé à l'analyse des extraits en chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec différentes colonnes achirales et différents détecteurs. De plus, tous les extraits ont été analysés par CLHP avec un détecteur à barrette de diodes et les phases stationnaires indiquées plus haut. En CPG avec des phases stationnaires achirales, les paires



d'énantiomères ne sont pas séparées, chacune se signale donc par un unique pic chromatographique. Lorsque les conditions d'analyse sont optimales, les diastéréoisomères se signalent par des pics séparés. En CLHP et phases stationnaires chirales, les énantiomères et les diastéréoisomères se signalent par des pics séparés.

L'analyse des chromatogrammes obtenus nous a montré que l' $\alpha$ -cyperméthrine n'était constituée que d'une paire d'énantiomères à la fois dans le produit commercial et dans l'extrait de poireau, conformément à la déclaration commerciale ; le tau-fluvalinate n'était constitué que de deux diastéréoisomères ; la bifenthrine était constituée d'une paire d'énantiomères. Alors que l'on n'attendait pour chacune qu'un couple d'énantiomères, la lambda-cyhalothrine et l'alpaméthrine se sont signalées par la présence de quatre stéréoisomères, deux à deux énantiomères, l'un des couples d'énantiomères étant moins abondant que l'autre (rapports respectifs 32 % et 7 % dans le standard) ; l'esfenvalérate et la deltaméthrine ont montré, à côté du stéréoisomère attendu, la présence d'un diastéréoisomère ; le métalaxyl, le tébuconazole, l'hexaconazole étaient bien constitués d'une seule paire d'énantiomères, et le cyproconazole de quatre stéréoisomères deux à deux énantiomères. A l'évidence, la lambda-cyhalothrine, l'alpaméthrine, l'esfenvalérate et la deltaméthrine avaient donc subi des stéréoisomérisations. L'épimérisation de l'esfenvalérate dans l'éthanol suit une loi de vitesse du premier ordre avec une demi-vie de 10,5 jours à 20 °C ; pour la lambda-cyhalothrine, dans les mêmes conditions, ce temps est de 9,5 jours, et il est de 36 jours pour l'alpaméthrine.

Cet exemple montre qu'il est indispensable de contrôler la composition stéréoisomérique des produits pendant leur stockage, ainsi qu'au cours des études pharmacologiques, métaboliques et toxicologiques. Des précautions doivent être prises dans les formulations et au cours des protocoles analytiques pour éviter l'emploi de solvants et d'adsorbants susceptibles d'induire ces stéréoisomérisations ; en particulier, le méthanol devrait être exclu des analyses de pyréthrinoïdes. Le dosage immunoenzymatique (ELISA : « enzyme linked immunosorbent assay ») que nous avons comparé à l'analyse chromatographique dans le cas du métalaxyl nous a donné des résultats peu satisfaisants au point de vue de leur reproductibilité ; des interactions stéréosélectives entre stéréoisomères et anticorps chiraux ont été invoquées pour interpréter cette difficulté [24].

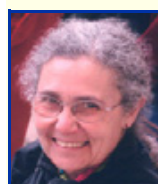
## Conclusion

Les connaissances accumulées sur la diversité des effets biologiques des stéréoisomères font prévoir que les exigences de mise sur le marché de molécules stéréoisomériques seront de plus en plus grandes. Depuis la découverte de la chiralité par Pasteur au XIX<sup>e</sup> siècle et l'explication qui en a été donnée par l'hypothèse du carbone tétraédrique de Le Bel et Van't Hoff, les chimistes s'efforcent de mettre au point des méthodes de synthèse permettant d'accéder à des molécules stéréochimiquement pures, et des méthodes d'analyse grâce auxquelles on peut suivre leurs parcours, distributions et transformations individuels. Ces recherches sont d'autant plus justifiées qu'il s'agit de molécules dont on attend une action sur des espèces vivantes, sachant que cette action dépend de leur reconnaissance par des récepteurs ou enzymes eux-mêmes chiraux.

Après la recherche intensive et la mise au point de catalyseurs chiraux, les chimistes ont maintenant à leur disposition des biocatalyseurs de plus en plus nombreux et faciles d'emploi ; on peut donc aussi prévoir des changements déterminants et rapides dans les procédés de fabrication et la disponibilité de standards analytiques stéréochimiquement purs qui convaincront les fabricants, utilisateurs et pouvoirs publics chargés des réglementations, de l'individualité pharmacologique et toxicologique des stéréoisomères.

## Références

- [1] Riest M., Testa B., Carrupt P.-A., Jung M., Schurig V., *Chirality*, **1995**, 7, p. 396.
- [2] *Index phytosanitaire*, 42<sup>e</sup> édition, ACTA, Paris, **2006**.
- [3] Panico R., Richer J.-C., *Nomenclature IUPAC des composés organiques*, Masson, **1994**.
- [4] a) Eliel E.L., Wilen S.H., *Stéréochimie des composés organiques*, Tec & Doc, **1996** ; b) Jacques J., Collet A., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley InterScience, **1981** ; c) Kagan H.B., Fiaud J.C., *Topics in Stereochemistry*, E.L. Eliel, S.H. Wilen (eds), Interscience, **1988**, 18, p. 249.
- [5] *The Pesticide Manual*, C. Tomlin (ed), 13<sup>th</sup> ed., BCPC, **2003**.
- [6] Kurihara N., Miyamoto J., *Chirality in Agrochemicals*, J. Wiley & Sons, **1998**.
- [7] a) Ariens E.J., *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, E.J. Ariens, W. Soudijn, P.B.M.W.M. Timmermans (eds), Blackwell, Oxford, **1983**, p. 11-32 ; Ariens E.J., van Rensen J.J.S., Welling W., *Stereoselectivity of Pesticides*, Elsevier, **1988**.
- [8] Gozzo F., Carelli A., Carzaniga R., Farina G., Arnoldi A., Lamb D., Kelly S.L., *Pestic. Biochem.*, **1995**, 53, p. 10.
- [9] Baloch R.I., Mercer E.I., *Phytochemistry*, **1987**, 26, p. 663.
- [10] Deas A.H.B., Carter G.A., Clark T., Clifford D.R., James C.S., *Pestic. Biochem. Physiol.*, **1986**, 26, p. 10.
- [11] a) Fournier J., *Intern. Symposium Pesticides in food in Mediterranean countries*, Cagliari, **1999**, p. 21-30 ; b) Sabik H., Petay V., Bakasse M., Auger F., Menou S., thèses et DEA au Laboratoire de chimie bioorganique de l'Université d'Angers, entre **1991** et **1997** ; thèses soutenues à Angers (France) et El Jadida (Maroc) ; DEA soutenus à Nantes.
- [12] Naumann K., *Chemistry of Plant Protection; Synthetic Pyrethroid Insecticides: Chemistry and Patents*, W.S. Bowers, W. Ebing, D. Martin, R. Wegler (eds), Springer-Verlag, **1990**, 5.
- [13] Black S.N., Willalls L.J., Davey R.J., Moffatt F., Jones R.V.H., McEwan D.M., Sadler D.E., *Tetrahedron*, **1989**, 45, p. 2677.
- [14] Nishizawa M., Shimizu M., Ohkawa H., Kanaoka M., *Appl. Environ. Microbiol.*, **1995**, 61, p. 3208.
- [15] Bianchi D., Cesti P., Spezia S., Garavaglia C., Mirena L., *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, 39, p. 197.
- [16] Spindler F., Früh T., *Chirality in Agrochemicals*, N. Kurihara, J. Miyamoto (eds), J. Wiley & Sons, **1998**, p. 141-173.
- [17] Poppe L., Novak L., *Selective Biocatalysis, A synthetic Approach*, VCH, **1992**.
- [18] Bensoussan C., *L'Act. Chim.*, août-sept. **2002**, p. 48.
- [19] Danda H., Nagatomi T., Maheara A., Umemura T., *Tetrahedron*, **1991**, 47, p. 8701.
- [20] Sasaki M., *J. Pestic. Sci.*, **1996**, 50(20), p. 193.
- [21] a) Mori K., Fujiwhara M., *Tetrahedron*, **1988**, 44, p. 343 ; b) Mori K., Fujiwhara M., *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, p. 369.
- [22] a) Beesley T.E., Scott R.P., *Chiral Chromatography*, J. Wiley & Sons, **1998** ; b) Schreiber P., Bernreuther A., Huffer M., *Analysis of Chiral Organic Molecules*, Walter de Gruyter, **1995**.
- [23] a) Pirkle W.H., Finn J.M., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, p. 2935 ; b) *Chiral Separations Methods and Protocols*, G. Gübitz, M.G. Schmid (eds), Himana Press, **2004**.
- [24] Bakasse M., Braci M., Fournier J., *Pesticides en milieux tropical et tempéré*, Groupe Français des Pesticides (ed), CIRAD-Montpellier, **1995**, p. 23-29.



**Josette Fournier**

est professeur hors classe des universités\*.

\* 21 parc Germalain, 49080 Bouchemaine.  
Courriel : Josette.FOURNIER3@wanadoo.fr