

Le mandipropamide contre les oomycètes

L'apport des réactions multicomposants à la phytochimie

William Erb et Nacim Abermil

Résumé	Le mandipropamide, commercialisé depuis 2005 sous les appellations Revus® et Pergado®, est l'un des composés phytosanitaires développés pour lutter contre les oomycètes, notamment responsables du mildiou de la vigne, des pommes de terre et des tomates. Cet article revient sur le développement de cette molécule, en partant des oomycètes pour aboutir aux études de son effet sur le goût d'un vin blanc, en passant par les différentes approches synthétiques développées.
Mots-clés	Mandipropamide, Revus®, Pergado®, oomycètes, mildiou, agrochimie, réactions multicomposants, développement de procédés.
Abstract	Mandipropamid against oomycetes Mandipropamid, actually sold as Revus® and Pergado®, is one of the agrochemical compound developed for the fight against oomycetes, responsible of grape, potatoes and tomatoes mildew. This article presents the development of this molecule, starting from the oomycete infection to recent studies dedicated to its effect on the taste of a white wine, with a critical view on the different synthetic approaches developed.
Keywords	Mandipropamid, Revus®, Pergado®, oomycetes, mildew, agrochemicals, multicomponent reactions, process development.

Peu connus du grand public, les oomycètes sont les organismes responsables d'un ensemble de maladies affectant plusieurs espèces de plantes : le mildiou. Leur traitement a longtemps reposé sur l'emploi de dérivés métalliques, telle la bouillie bordelaise introduite en 1885. De nouveaux fongicides plus efficaces ont cependant fait leur apparition ces dernières décennies, tel le mandipropamide. Nous revenons dans cet article sur l'histoire de cette molécule, depuis sa découverte à la fin des années 1990 jusqu'à sa commercialisation en 2005.

Oomycètes : maladies et traitements

La famille des oomycètes, rattachée à la classe des straménopiles, regroupe plus de 800 espèces eucaryotes (comportant un noyau et des mitochondries), aquatiques ou terrestres [1]. Si certains membres des oomycètes ont des effets positifs (notamment les saprophytes qui décomposent et recyclent la matière organique), d'autres sont pathogènes et causent diverses maladies. Ainsi le *Phytophthora sojae* est responsable du pourrissement des racines de soja, tandis que le duo *Phytophthora palmivora* et *Phytophthora megakarya* est l'une des causes de la pourriture cubique des

cabosses de cacao. Les organismes les plus pathogènes restent le *Plasmopara viticola* et le *Phytophthora infestans* [2]. Le premier est associé au mildiou de la vigne, qui s'attaque aux feuilles et aux grappes, le second agit sur les cultures de pommes de terre et de tomates (figure 1). L'introduction au début des années 1840 de ce microorganisme en Europe, à partir de l'Amérique du Nord ou du Sud, fut ainsi responsable de la grande famine en Irlande (1845-1851) et il reste encore la principale cause de la perte des récoltes [3].



Figure 1 - Grappe de raisin (© The Ohio State University) et pomme de terre (© United States Department of Agriculture) infectées.

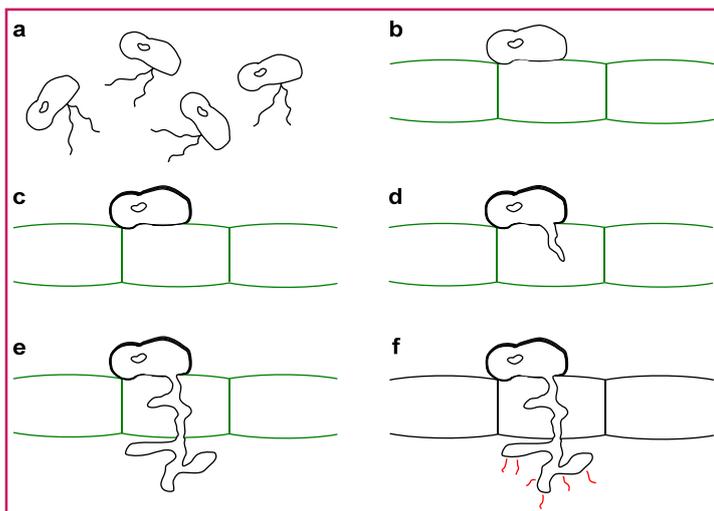


Figure 2 - Représentation schématique de l'infection : a) zoospores libres ; b) zoospore fixé sur la paroi cellulaire ; c) enkystement ; d) germination ; e) développement dans la plante ; f) émission de médiateurs chimiques et nécrose de la plante.

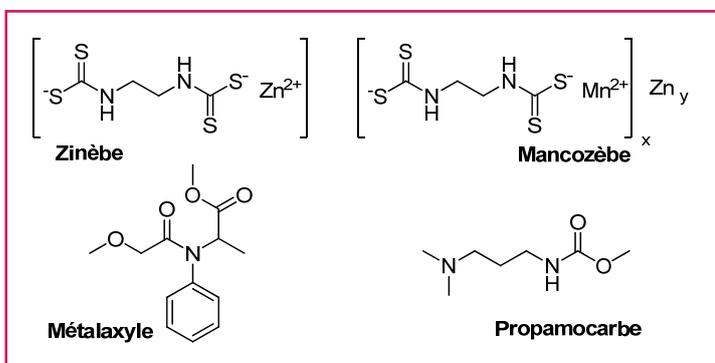


Figure 3 - Antifongiques employés contre le mildiou.

Le développement d'une infection causée par ces organismes débute par l'émission de zoospores (cellules de reproduction asexuée), capables de se déplacer en milieu aqueux (gouttes de pluie à la surface des plantes) en utilisant deux flagelles servant à propulser et diriger la cellule (figure 2) [4]. Ils disposent de plus de mécanismes de reconnaissance de leur hôte, basés sur des informations chimiques et électrostatiques, et vont se fixer sur celui-ci puis s'enkyster en formant une paroi cellulaire. La spore va ensuite germer en produisant un tube de germination dirigé vers son hôte, pénétrant les tissus sains. L'organisme se développe alors dans la plante et émet des médiateurs chimiques entraînant la dérégulation de la machinerie enzymatique des cellules et aboutissant à des lésions nécrotiques, signes visibles de la maladie.

Différents traitements existent face à ces infections. Le plus connu est la bouillie bordelaise, un mélange de sulfate de cuivre et d'hydroxyde de calcium, découvert en 1883. Bien que toujours utilisé, ce mélange présente des problèmes d'accumulation du cuivre dans les sols, pouvant à terme perturber de nombreux processus biologiques. Des effets nocifs vis-à-vis des travailleurs agricoles sont également connus [5]. Le milieu des années 1940 voit le développement d'une nouvelle famille de fongicides basée sur une structure éthylène bithiocarbamate, avec notamment le zinèbe et le mancozèbe (figure 3).

Ces traitements consistent en l'emploi de dérivés métalliques qui soulèvent des interrogations d'ordre environnemen-

tal. Les chercheurs s'orientent alors vers des molécules organiques pour le développement des fongicides de seconde génération [6]. Lancé en 1977, le métalaxyle est le premier représentant de la classe des phénylamides, caractérisé par une action préventive de longue durée, une excellente activité curative et un profil toxicologique attractif. Le propamocarbe est commercialisé peu après avec des résultats similaires. Cependant, plusieurs points poussent les chercheurs à développer de nouvelles classes de molécules : l'apparition de résistance des microorganismes, la nécessité d'employer de grandes quantités de produit pour traiter un hectare de culture, et la durée de vie des brevets (vingt ans), qui implique un besoin d'innovation permanent.

Le développement du mandipropamide

L'origine du mandipropamide se trouve dans des programmes de recherche des laboratoires Bayer et BASF [7]. Dès 1990, le premier publie ses travaux sur des antifongiques dérivés d'acides aminés possédant une fonction carbamate, qui aboutissent à la commercialisation de l'iprovalicarbe **1** (figure 4). En 1992, le second décrit des structures apparentées, avec notamment le dérivé **2**, qui partage la même partie *N*-carbamoyl-valine. Face à ces résultats, les chercheurs du laboratoire Syngenta décident alors de travailler sur des analogues de **1** et **2** où la fonction carbamate serait remplacée par d'autres groupes polaires.

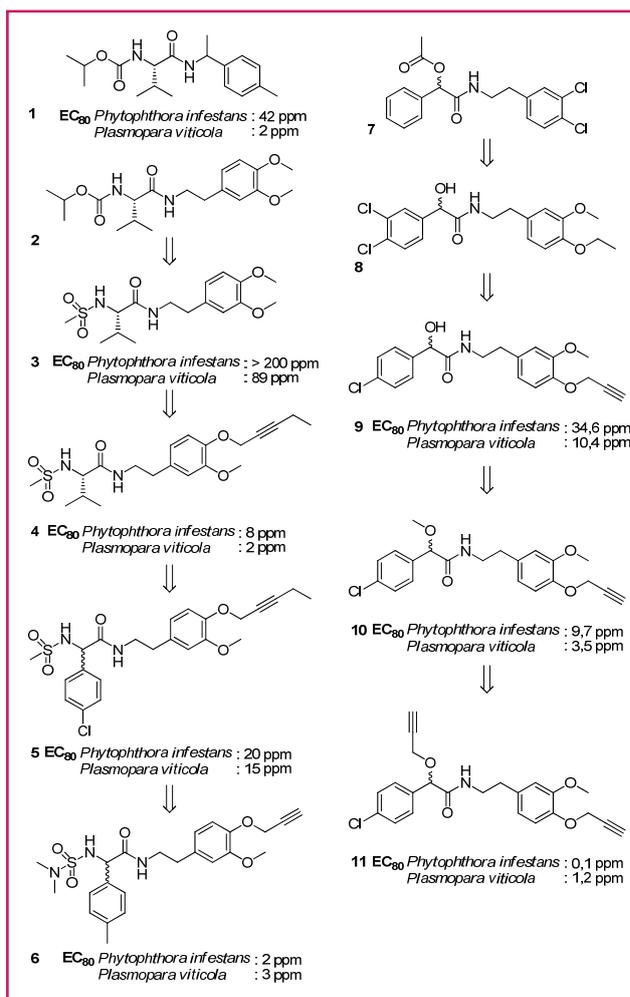


Figure 4 - Développement du mandipropamide.

EC_{50} : concentration en principe actif à laquelle 80 % de la croissance du pathogène est inhibée.

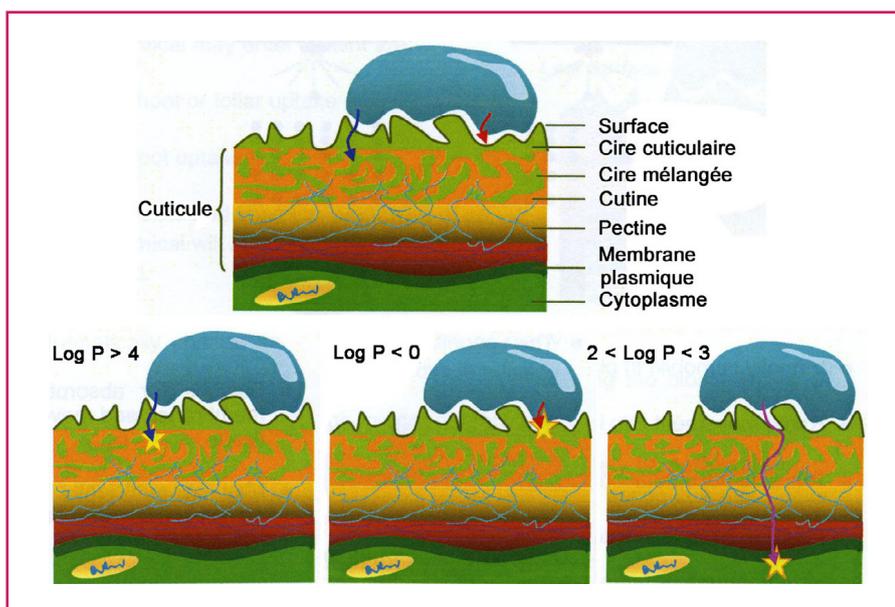


Figure 5 - En haut : coupe d'une feuille. En bas : pénétration des phytosanitaires en fonction du log P (adapté de [13]).

Une sulfonamide peut ainsi remplir ce rôle avec le composé **3**, dont l'activité biologique justifie la poursuite du programme par la variation systématique des substituants [8]. Un premier gain d'activité est obtenu en remplaçant l'un des méthyles phénoliques par un groupe propargyle substitué (**4**). Cependant, toute modification supplémentaire de cette chaîne tend à diminuer l'activité biologique. Des acides aminés portant des groupes lipophiles (isopropyle ou *s*-butyle) sont préférables à ceux portant des groupes polaires (alcool, acide, thioéther), tandis que les molécules présentant la meilleure activité sont de configuration (*S*). Cependant, il apparaît que le dérivé **5**, basé sur la 4-chlorophénylglycine racémique, apporte une importante simplification synthétique, la configuration n'étant plus à contrôler, tout en gardant une bonne activité biologique. Finalement, trois modifications supplémentaires conduisent à **6**, présentant une excellente activité sur les deux souches d'oomycètes.

Une série d'amides dérivés de l'acide mandélique (acide phénylglycolique) est parallèlement étudiée. En effet, dès 1986, Yu et Van Scott montrent que le composé **7** possède une activité contre certains champignons responsables de mycoses [9]. Poursuivant ces travaux, des chimistes de Bayer montrent en 1990 que le dérivé **8** présente une bonne activité antifongique sur *P. viticola* et *P. infestans* [10]. En se basant sur les résultats obtenus dans la série valine-sulfonamide, les chercheurs de Syngenta préparent le dérivé **9**, qui présente une activité biologique modérée mais non négligeable [11]. L'alkylation de l'alcool benzylique permet un gain d'activité (**10**), celui-ci augmentant avec la longueur et le degré d'insaturation, les meilleurs résultats étant obtenus avec un groupe propargylique (**11**). La nature et la position du substituant sur le noyau aromatique de gauche ont une influence, un petit groupe lipophile en position para étant préféré [12]. De tous les dérivés préparés, le mandipropamide **11** fait preuve de la meilleure activité sur les deux souches d'oomycètes et est commercialisé en 2005 sous la forme d'une suspension aqueuse à pulvériser, sous l'appellation Revus® pour les cultures de pommes de terre et Pergado® pour la vigne. Notons que le mandipropamide est désormais commercialisé sous différentes appellations en fonction de son association avec d'autres fongicides et du type de cultures à traiter.

Activité biologique et mode d'action

Pour être correctement absorbé par les feuilles, un composé phytosanitaire doit posséder un certain équilibre entre hydro- et lipophilie, les feuilles étant protégées par des couches de différentes natures – des dépôts de cire, la cuticle (un polymère lipidique) et des pectines (chaînes polyosidiques hydrophiles) – (figure 5).

Plusieurs propriétés physico-chimiques sont ainsi à prendre en compte telles la lipophilie et la solubilité dans l'eau. Le coefficient de partage *P* va permettre de quantifier la lipophilie, trois cas se présentant :

- $\log P > 4$: le composé est lipophile et reste confiné dans la cire mélangée ;
- $\log P < 0$: le composé est hydrophile et reste à la surface de la feuille ;
- $2 < \log P < 3$: le composé franchit l'ensemble des couches et est distribué dans toute la plante.

Finalement, plus la solubilité dans l'eau sera élevée, plus le composé sera absorbé par les racines, mais plus il risque également d'être perdu dans le sol.

Avec un log *P* de 3,2, le mandipropamide va se fixer dans les membranes lipidiques des feuilles et migrer partiellement dans les tissus pour exercer une activité systémique [14]. Sa solubilité intermédiaire dans l'eau (4,2 mg/L) assure une distribution dans la plante, tout en limitant les pertes par lessivage par la pluie. Il est de plus non persistant dans les sols, limitant ainsi les risques de contamination des eaux souterraines. Le mandipropamide présente de plus un profil toxicologique attractif (tableau I) ; il est estimé que le manipulateur n'est exposé qu'à 1 % de la quantité quotidienne maximale sans effet dangereux pour sa santé lorsque la pulvérisation s'effectue à l'aide d'un tracteur avec cabine. Une valeur suffisamment faible pour garantir la sécurité des professionnels ainsi que celle des personnes habitant à proximité des champs [15].

Au-delà de l'intérêt économique, le développement de ce composé a permis aux chercheurs de mieux comprendre le mécanisme d'action des antifongiques de cette famille.

Dès 1995, il est ainsi proposé que ces composés agissent en bloquant l'une des étapes de la formation de la paroi cellulaire après attachement des zoospores à leur hôte [16]. En 2007, il est ensuite prouvé que le mandipropamide inhibe la formation du tube de germination d'une spore, bloquant ainsi son développement [17]. Finalement en 2010, il est proposé que le mandipropamide exerce cette action en bloquant la formation de pores permettant l'expulsion des chaînes de cellulose vers la paroi cellulaire [18].

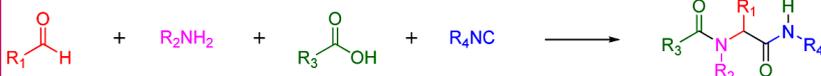
Si des mutants naturels de *P. viticola* résistants au mandipropamide sont connus depuis une dizaine d'années, il

Tableau I - Doses létales du mandipropamide.

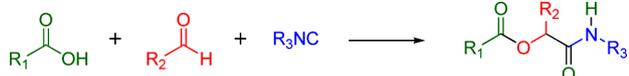
Organisme et mode d'exposition	Dose létale médiane (LD ₅₀ ou LC ₅₀)
Rat – voie orale	> 5 000 mg/kg
Truite arc-en-ciel	> 2,9 mg/L
Ver de terre	> 1 000 mg/kg de terre
Abeille – voie orale	> 200 µg/abeille

Réactions de Ugi et Passerini

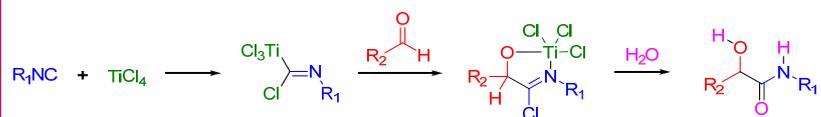
• La réaction de Ugi met en jeu quatre composants (aldéhyde, amine, acide carboxylique, isonitrile) pour former en une étape des α -acétamidoamides [a] :



• La réaction de Passerini permet de former des α -acyloxy-carboxamides à partir d'un acide carboxylique, d'un aldéhyde et d'un isonitrile de façon monotope [b] :



Une variante développée par Seebach implique la réaction entre un aldéhyde, un isonitrile et du chlorure de titane [c]. Ce dernier réagit avec l'isonitrile pour former intermédiairement un C-(trichlorotitane)formimidoyloyle nucléophile. Son addition sur l'aldéhyde génère un chloro-iminium, finalement hydrolysé pour donner un α -hydroxyamide :



[a] Ugi I., Meyr R., Fetzer U., Steinbrückner C., *Angew. Chemie*, **1959**, 71, p. 373 ; Ugi I., Steinbrückner C., *Angew. Chemie*, **1960**, 72, p. 267.

[b] Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 126 ; Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 181.

[c] Schiess M., Seebach D., *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, p. 1618 ; Seebach D., Adam G., Gees T., Schiess M., Weigand W., *Chem. Ber.*, **1988**, 121, p. 507.

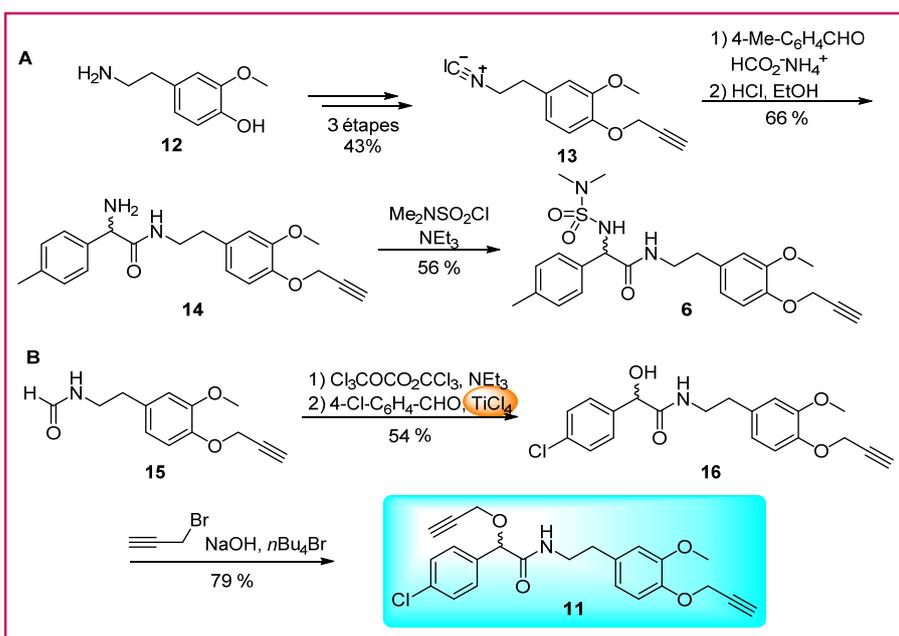


Figure 6 - Synthèse de 6 et 11 via des réactions multicomposants.

semble qu'en revanche *P. infestans* soit actuellement incapable d'en développer [19].

Approches synthétiques explorées

Lorsqu'un programme de recherche vise le développement de composés biologiquement actifs, il est important de pouvoir générer rapidement une grande quantité de molécules pour les tests biologiques. Les réactions multicomposants (MCR), processus où au moins trois réactifs réagissent pour former un produit incorporant la majorité des atomes des

produits de départ, s'inscrivent parfaitement dans cette optique [20]. De nombreux avantages leur sont en effet associés, tels la convergence (plusieurs réactifs réagissent pour donner un seul produit), la diversité (la structure du produit final est aisément modifiable en changeant les produits de départ) et l'accès rapide à un grand nombre de produits, conséquence directe des points précédents. Le choix judicieux des réactifs permet enfin d'envisager la post-fonctionnalisation, augmentant la diversité structurelle.

En raison de ces avantages, les MCR sont toutes indiquées pour la préparation de bibliothèques de molécules et ont ainsi été employées dans la découverte du mandipropamide. La première série de composés (*figure 3 à 6*) sont des dérivés de types phénylglycinamides facilement accessibles par une réaction de Ugi à quatre composants (voir *encadré*) [21]. Ainsi l'amine de la 3-méthoxytyramine **12** est tout d'abord formylée, puis la fonction phénol est propargylée et le formamide est finalement déshydraté pour former l'isonitrile **13**. Celui-ci est engagé dans la MCR en présence de 4-méthylbenzaldéhyde et de formiate d'ammonium (double rôle d'acide carboxylique et d'amine) pour former l'adduit **14** où l'amine est finalement sulfonylée par le chlorure de diméthylsulfamoyloyle (**6**, *figure 6A*). Il s'agit donc d'une synthèse courte, l'emploi d'une MCR permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés présentant des noyaux aromatiques (provenant du benzaldéhyde, avant-dernière étape) variés.

La seconde série de composés est formée d'amides dérivés de l'acide mandélique, qu'il est possible d'obtenir par une autre MCR : une réaction de Passerini à trois composants, modifiée par Seebach (voir *encadré*). Ainsi le formamide **15** (facilement accessible à partir de **12**) est déshydraté par le triphosgène pour former l'isonitrile correspondant, engagé dans la MCR en présence de 4-chlorobenzaldéhyde et de chlorure de titane pour former l'hydroxyamide **16** (*figure 6B*). L'alcool est finalement alkylé par le bromure de propargyle par catalyse par transfert de phase pour former le mandipropamide **11**.

Le mandipropamide est actuellement commercialisé sous la forme d'un mélange racémique, l'emploi de l'un ou l'autre des énantiomères n'apportant aucun avantage. Cependant, deux approches ont été envisagées pour contrôler le centre chiral, via une réaction de Passerini diastéréosélective ou

par hydrogénation asymétrique, avec des résultats modestes (86 et 87 % d'excès énantiomériques respectivement) [22].

Si la réaction de Passerini modifiée a facilité la découverte du mandipropamide, il n'est cependant pas envisageable d'appliquer cette voie de synthèse à une échelle industrielle en raison de l'emploi de chlorure de titane. En effet, lors de l'hydrolyse finale, il se forme des oxydes et oxychlorures de titane solides, générant une grande quantité de déchets à éliminer. De plus, même si le nombre d'étapes est compétitif, certains rendements restent faibles et les composés doivent être purifiés par chromatographie à chaque étape. Une

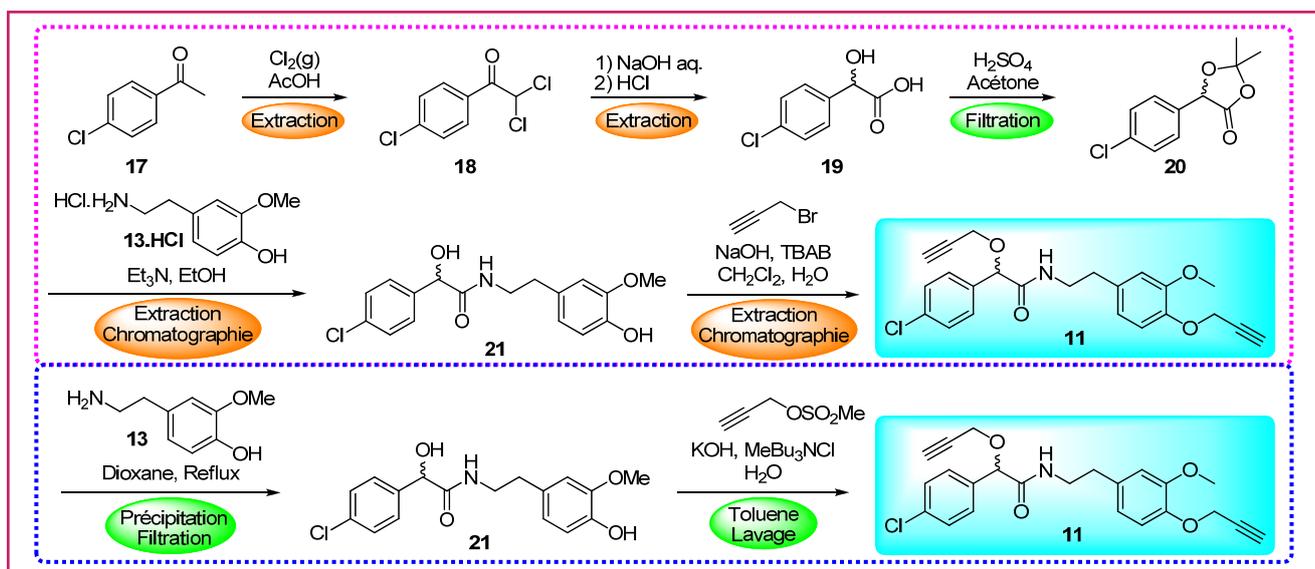


Figure 7 - Synthèse de première génération (en rose) et sa modification (en bleu).
TBAB : bromure de *N*-tétrabutylammonium.

synthèse industrielle visant à s'affranchir de ces problèmes doit donc être développée [23].

Les synthèses industrielles du mandipropamide

Synthèse de première génération et raffinements

La synthèse industrielle de première génération est décrite en 2001 (*figure 7*) [24]. La 4-chloroacétophénone **17** est tout d'abord dichlorée par le dichlore dans l'acide acétique pour former le composé **18**. Une réaction de type Cannizzaro permet ensuite d'accéder à l'acide 4-chloromandélique **19**, transformé en son acétonide **20** par réaction avec l'acétone en présence d'acide sulfurique. La réaction d'amidation avec le sel de la 3-méthoxytyramine **13.HCl** (obtenue en deux étapes à partir de la vanilline) a lieu dans l'éthanol en présence de triéthylamine pour former **21** dont les fonctions alcools et phénols sont finalement propargylées par catalyse par transfert de phase pour donner le mandipropamide **11**. Bien qu'aucun rendement ne soit décrit pour cette voie, plusieurs remarques peuvent être formulées :

- il s'agit d'une synthèse courte ;
- tous les intermédiaires sont isolés et les composés **11** et **21** sont purifiés par chromatographie ;
- la catalyse par transfert de phase met en jeu du dichlorométhane, un solvant non recommandé en industrie.

Deux améliorations sont apportées en 2003 et concernent les dernières étapes [25]. Ainsi l'amide **21** est désormais obtenu à partir de l'amine **13** et non de son chlorhydrate, évitant l'emploi de triéthylamine. De plus, la réaction a lieu au reflux du dioxane, réduisant le temps de réaction de 72 à 7 heures. Enfin, un changement de solvant permet d'isoler **23** (86 % de rendement et 91 % de pureté) par simple filtration. La double alkylation finale met désormais en jeu du méthanesulfonate de propargyle qui réagit en milieu aqueux basique en présence catalytique d'un sel d'ammonium. En fin de réaction, du toluène est ajouté et la phase organique est lavée avec des solutions acides et basiques avant d'être concentrée pour donner **11**. Cette méthode s'affranchit donc du dichlorométhane, des extractions et de la purification par chromatographie, rendant le procédé environnementalement plus favorable.

La synthèse de première génération améliorée est donc environnementalement et économiquement intéressante, mais souffre encore de quelques inconvénients en raison des trois extractions réalisées et des quatre intermédiaires isolés, nécessitant le développement d'une nouvelle approche.

La synthèse de seconde génération

Décrite en 2007, une synthèse industrielle de seconde génération du mandipropamide s'affranchit des inconvénients précédemment évoqués (*figure 8*) [26]. Ainsi en partant de l'acide 4-chlorophénylacétique **22**, une halogénéation de type Hell-Volhard-Zelinsky en présence de chlorure de

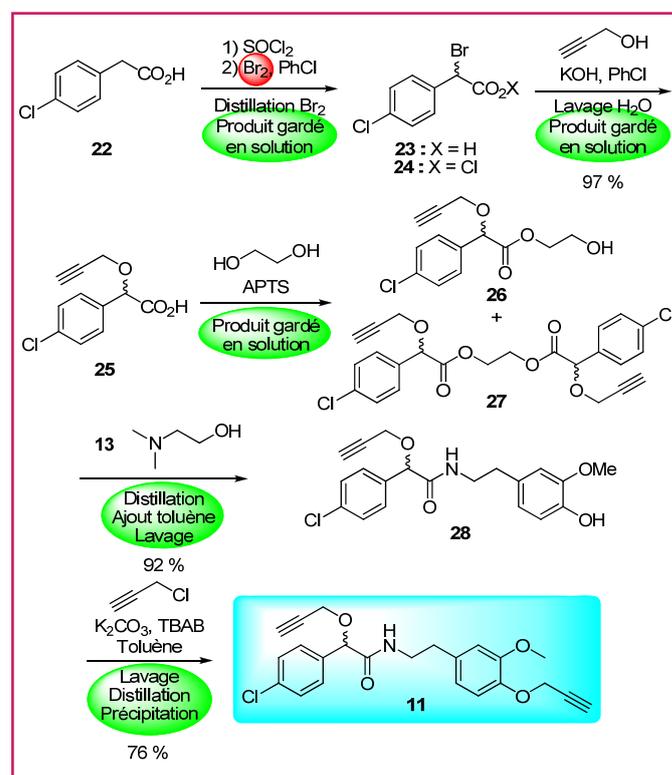


Figure 8 - Synthèse de seconde génération.

Tableau II - Comparaison des différentes approches.

Chromato. : purifications par chromatographie ; extract. : extractions ; int. : intermédiaires.

Synthèse	Passerini	1 ^{ère} génération	1 ^{ère} génération modifiée	2 ^{nde} génération
Nombre d'étapes	4	5	5	5
Caractéristiques	3 int. isolés 2 extrac. 4 chromato.	4 int. isolés 4 extrac. 2 chromato.	4 int. isolés 3 extrac. 0 chromato.	0 int. isolés 0 extrac. 0 chromato.
Quantité de solvants	+++	++	+	-
Solvants employés	EtOAc, MeOH CH ₂ Cl ₂ , THF DMF	EtOAc, H ₂ O CH ₂ Cl ₂ , Acétone Éthanol, Toluène	EtOAc, H ₂ O Acétone, Dioxane Hexane, Toluène	PhCl, MeOH Toluène

diméthylaminoéthanol pour laisser le produit **28** en solution (92 % basé sur **27**).

La propargylation du phénol est réalisée dans le toluène à chaud en présence de chlorure de propargyle, de carbonate de potassium et de bromure de tétrabutylammonium. Un lavage aqueux permet d'éliminer les composés inorganiques puis le toluène est distillé. L'ajout de méthanol à froid amorce la cristallisation de **11**, isolé par simple filtration avec une pureté de 98 % et un rendement de 76 %.

Cette seconde synthèse industrielle s'affranchit donc des inconvénients évoqués précédemment, aucun intermédiaire n'étant isolé. Le mandipropamide est actuellement synthétisé d'après ce procédé sur le site de Monthey (Suisse) avec une capacité de production de 300 tonnes à partir de 2009.

Comparaison des différentes approches

Le tableau II donne une vue globale des points faibles et des points forts des différentes approches suivies.

Ainsi la synthèse de chimie médicinale (Passerini modifiée), bien que plus courte d'une étape, reste la plus consommatrice en solvants en raison du nombre important de purifications par chromatographie. De plus, certains d'entre eux sont déconseillés à l'échelle industrielle (CH₂Cl₂, DMF). La synthèse industrielle de première génération nécessite moins de solvants, mais reste impactée du nombre d'extractions et de l'emploi de dichlorométhane, deux points améliorés avec le procédé modifié. La synthèse de seconde génération résout finalement l'ensemble des problèmes évoqués, aucun intermédiaire n'étant isolé tandis que le chlorobenzène (principal solvant employé) est considéré comme environnementalement acceptable.

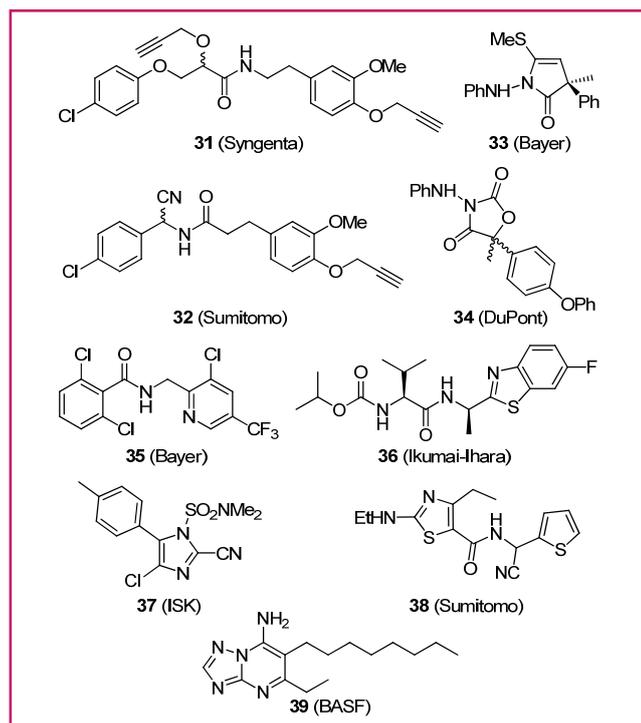


Figure 9 - Molécules anti-oomycètes.

thionyle et de dibrome dans le chlorobenzène permet de former l'acide **23** et le chlorure d'acide **24**. En fin de réaction, l'excès de dibrome est distillé et le mélange de produits, en solution dans le chlorobenzène, est utilisé directement dans l'étape suivante. Une réaction de substitution nucléophile par l'alcool propargylique en présence d'hydroxyde de potassium conduit alors à l'éther **25** avec un rendement de 97 % (basé sur **23**). Aucune purification n'est nécessaire, un simple traitement aqueux permettant d'éliminer les composés inorganiques.

De l'éthylène glycol et de l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) sont alors ajoutés à la solution de **25** dans le chlorobenzène pour former les mono- et diesters **26** et **27** après chauffage au reflux (distillation azeotropique de l'eau). En fin de réaction, les produits sont gardés en solution et directement engagés dans l'étape suivante. Ces esters présentent l'intérêt de conduire directement à l'amide **28** par simple réaction de transamidation réalisée par la 3-méthyltyramine **13** en présence de diméthylaminoéthanol à 100 °C tandis que le chlorobenzène est distillé au fur et à mesure. En fin de réaction, du toluène est ajouté au milieu réactionnel et un lavage acide permet d'éliminer l'excès de **13** et de

Autres traitements contre les oomycètes

Plusieurs molécules possédant une activité anti-oomycètes sont actuellement développées ou commercialisées par plusieurs laboratoires (figure 9) [27]. De nombreuses classes chimiques sont représentées : amides dérivés de l'acide mandélique et analogues (**31**, **32**), imidazole et oxazolidinedione (**33**, **34**), benzamide (**35**), valinamide (**36**), cyanoimidazole (**37**), thiazole carboxamide (**38**) et pyrimidinylamine (**39**).

Le mandipropamide et le consommateur

Si le but premier d'un agriculteur est de produire fruits et légumes en quantités suffisantes, le consommateur est souvent plus soucieux de la qualité du produit ainsi que de sa saveur, deux facteurs potentiellement influençables par la présence résiduelle des traitements phytosanitaires employés. Plusieurs études ont donc été réalisées afin de déterminer les taux résiduels de mandipropamide dans différents fruits et légumes.

Pour des cultures de betteraves, roquettes ou laitues, les concentrations résiduelles en principe actif relevées sont respectivement de 0,09 mg/kg, 2,76 mg/kg et 0,02 mg/kg [28]. La dose journalière acceptable étant de 20 mg/kg pour ces cultures, les taux mesurés ne présentent aucun risque pour

le consommateur. Concernant les pommes de terre, les taux résiduels 3 à 6 jours après pulvérisation sont inférieurs à 0,01 mg/kg. Considérant que l'intervalle recommandé entre la dernière pulvérisation et la récolte est de 21 jours et que la dose acceptable est fixée à 0,03 mg/kg, encore une fois le consommateur ne devrait pas être exposé au mandipropamide. Pour le raisin, la limite résiduelle en mandipropamide est fixée à 2,0 mg/kg, un taux atteint en trois jours après application de Pergado® sur des cultures [29]. Cette valeur chute à 0,10 mg/kg après 10 jours pour finalement passer sous le seuil de détection à 21 jours. L'intervalle recommandé entre la dernière application de fongicide et la récolte étant de 28 jours, le consommateur ne devrait pas être exposé à ne serait-ce que des traces de produit.

Si la plupart des études ont pour but de déterminer les taux résiduels en mandipropamide dans un produit, son effet sur le goût des aliments n'a en revanche été étudié qu'à une seule occasion, lors de la fabrication d'un vin blanc espagnol [30]. Ainsi, trois jours après pulvérisation de mandipropamide pur, le taux résiduel mesuré sur les grappes est de 0,97 mg/kg, passant à seulement 0,031 mg/kg à la fin des 28 jours du processus de vinification. Une grande partie du principe actif est ainsi éliminée dans le marc et les résidus se déposant à partir du moût. Cependant, même à un taux aussi bas (et en-dessous de la limite légale), le mandipropamide modifie la saveur du produit comparativement à un vin obtenu à partir de grappes récoltées deux mois après dernière application du fongicide (et donc totalement éliminé). Il est ainsi noté une diminution de l'intensité et de la finesse du bouquet, notamment due à d'importantes variations en *trans*-3-hexène-1-ol, 2-phényléthanol, 4-vinylguaïacole, acétovanillone, benzaldéhyde et 3-méthylthiopropanol. Plusieurs acétates voient également leurs taux modifiés, mais sans grande influence sur le bouquet du vin. Gustativement, les variations des taux de molécules odorantes se traduisent par des goûts de fleurs, abricot, citron et poire moins prononcés tandis qu'un renforcement en melon et ananas est noté. Ainsi, tout comme de nombreux produits phytosanitaires, le mandipropamide peut altérer le bouquet d'un vin, très probablement en modifiant la composition des populations de levures lors de la vinification [31]. Précisons bien cependant que lors de cette étude, les grappes ont été récoltées seulement trois jours après dernière pulvérisation, là où un intervalle de 28 jours doit être respecté, et que le mandipropamide est employé à des doses plus importantes que celles recommandées.

Alors qu'en est-il du bouquet d'un vin issu de l'agriculture biologique par rapport à celui d'une culture employant le mandipropamide dans les conditions normales d'utilisation ? La réponse se cache dans un verre et il appartient à chacun de la trouver.

Conclusion

En 1845, *P. infestans* causait la grande famine en Irlande, et plus de 150 ans plus tard, les oomycètes restent toujours responsables de la destruction mondiale de nombreuses cultures. Introduit en 2005 sous l'appellation Revus® pour les cultures de pommes de terre et Pergado® pour la vigne, le mandipropamide constitue le chef de file des nouveaux traitements, non seulement en raison de sa grande activité, mais également parce qu'il n'est généralement retrouvé qu'à l'état de traces dans le produit final. Si sa découverte à la fin des années 1990 a été facilitée par l'emploi de réactions multicomposants, deux générations de synthèses industrielles, en 2001 et 2007, se sont succédées pour assurer l'approvision-

nement mondial, tout en rendant le procédé environnementalement favorable. Ce projet de recherche aura conduit à la synthèse de 4 468 composés, tous testés *in vitro* ; 4 009 d'entre eux ont été testés en serre sur plantes, puis 955 ont été retenus pour des études plus poussées, aboutissant au choix de 72 composés pour tests en champs. Trois molécules seront évaluées en vue du développement commercial pour finalement aboutir à une seule mise sur le marché. Des chiffres impressionnants mais courants en agrochimie ou en chimie pharmaceutique.

Références

- [1] Kamoun S., Molecular genetics of pathogenic oomycetes, *Eukaryot. Cell*, **2003**, 2, p. 191.
- [2] Kennelly M.M. *et al.*, Primary infection, lesion productivity, and survival of sporangia in the grapevine downy mildew pathogen *Plasmopara viticola*, *Phytopathol.*, **2007**, 97, p. 512 ; Birch P.R.J., Whisson S.C., *Phytophthora infestans* enters the genomics era, *Mol. Plant Pathol.*, **2001**, 2, p. 257.
- [3] Andrivon D., The origin of *Phytophthora infestans* populations present in Europe in the 1840s: a critical review of historical and scientific evidence, *Plant Pathol.*, **1996**, 45, p. 1027.
- [4] Walker C.A., van West P., Zoospore development in the oomycetes, *Fungal Biology Reviews*, **2007**, 21, p. 10 ; Avrova A.O. *et al.*, A novel *Phytophthora infestans* haustorium-specific membrane protein is required for infection of potato, *Cell Microbiol.*, **2008**, 10, p. 2271 ; Whisson S.C. *et al.*, A translocation signal for delivery of oomycete effector proteins into host plant cells, *Nature*, **2007**, 450, p. 115.
- [5] Morales J.M.L., Sepulveda-Jimenez G., Oxidative damage caused by copper and the antioxidant response of plants, *Interciencia*, **2012**, 37, p. 806 ; Fernandez-Calvino D. *et al.*, Enzyme activities in vineyard soils long-term treated with copper-based fungicides, *Soil Biol. Biochem.*, **2010**, 42, p. 2119 ; Pimentel J.C., Peixotomenezes A., Liver-disease in vineyard sprayers, *Gastroenterology*, **1977**, 72, p. 275 ; Plamenac P., Santic Z., Nikulin A., Serdarevic H., Cytologic changes of the respiratory-tract in vineyard spraying workers, *Eur. J. Resp. Diseases*, **1985**, 67, p. 50.
- [6] Cohen Y., Coffey M.D., Systemic fungicides and the control of oomycetes, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **1986**, 24, p. 311.
- [7] Wollweber D., Seitz T., Brandes W., Brevet EP 0398072, Bayer AG, **1990** ; Seitz T., Wollweber D., Brandes W., Dehne H.-W., Brevet EP 0472996 A1, Bayer AG, **1991** ; Stenzel K. *et al.*, *Brighton Crop Protection Conf.*, **1998**, 5A-7, p. 367 ; Seitz T., Benet-Buchholz J., Etzel W., Schindler M., Chemistry and stereochemistry of iprovalicarb (SZX 0722), *Pflanzenschutz-Nachr Bayer*, **1999**, 52, p. 5 ; Hunt D.A., Lavanish J.M., Asselin M., Los M., Brevet EP 0493683 A1, American Cyanamid Company, **1991**.
- [8] Cederbaum F. *et al.*, N-Sulfonyl amino acid amides, a novel class of compounds with fungicidal activity [1], *CHIMIA Int. J. Chem.*, **2003**, 57, p. 680.
- [9] Ruey J.Y., Scott E.J.V., Brevet 4518789, **1985**.
- [10] Ort O. *et al.*, α -Hydroxyaryllacetamides: a new class of fungicidally active compounds, *Pestic. Sci.*, **1997**, 50, p. 331 ; Döller U., Braun P., Sachse B., Brevet WO 94/29267, Hoechst Schering Agrovo, **1994**.
- [11] Lamberth C. *et al.*, Synthesis and fungicidal activity of N-2-(3-methoxy-4-propargyloxyphenethyl) amides. Part II: Anti-oomycetic mandelamides, *Pest. Manag. Sci.*, **2006**, 62, p. 446.
- [12] Lamberth C. *et al.*, Multicomponent reactions in fungicide research: the discovery of mandipropamid, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, p. 1531.
- [13] *Post Graduate Course: The Discovery of Agrochemicals*, Ling K., McGranaghan A., Winn C., Syngenta, **2013**.
- [14] *Pesticide Fact Sheet: Mandipropamide*, Unites States Env. Protec. Ag., **2008** ; Gisi U., Lamberth C., Mehl A., Seitz T., Carboxylic Acid Amide (CAA) Fungicides, in *Modern Crop Protection Compounds*, W. Krämer, U. Schirmer (eds), Wiley-VCH, **2007**, p. 651.
- [15] *Rapport Afssa*, Dossiers n° 2006-0740 et 2007-3939, REVUS, MDI 1, MDI 2, MDI 3, MDI 4 et REVUS JARDIN, **2008** ; *Rapport Afssa*, Dossier n° 2007-2603 ; PERGADO F PEPITE et AMPHORE F PEPITE, CARIAL F PEPITE, REGUANCE F PEPITE, GERGOVI F PEPITE, **2008**.
- [16] Cohen Y., Baider A., Cohen B.-H., Dimethomorph activity against oomycete fungal plant pathogens, *Phytopathology*, **1995**, 97, p. 1500.
- [17] Cohen Y., Gisi U., Differential activity of carboxylic acid amide fungicides against various developmental stages of *Phytophthora infestans*, *Phytopathology*, **2007**, 97, p. 1274.
- [18] Blum M. *et al.*, Mandipropamid targets the cellulose synthase-like PiCesA3 to inhibit cell wall biosynthesis in the oomycete plant pathogen, *Phytophthora infestans*, *Mol. Plant Pathol.*, **2010**, 11, p. 227.
- [19] Rubin A., Gottlieb D., Gisi U., Cohen Y., Mutagenesis of *Phytophthora infestans* for resistance against carboxylic acid amide and phenylamide fungicides, *Plant Dis.*, **2008**, 92, p. 675.
- [20] Dömling A., Ugi I., Multicomponent reactions with isocyanides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 3168 ; Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH, **2005**.
- [21] Chéron N., Ramozzi R., Les isonitriles, une espèce méconnue, *L'Act. Chim.*, **2014**, 381, p. 21.

- [22] Frey R. *et al.*, First examples of a highly stereoselective Passerini reaction: a new access to enantiopure mandelamides, *Synlett*, **2003**, 10, p. 1536 ; Cederbaum F. *et al.*, Synthesis of substituted mandelic acid derivatives *via* enantioselective hydrogenation: homogeneous versus heterogeneous catalysis, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, p. 842.
- [23] Pour d'autres exemples de développement de synthèses industrielles, voir : Erb W., Chausset-Boissarie L., Viagra®, les clés du succès, *L'Act. Chim.*, **2012**, 363, p. 5 ; Erb W., Abermil N., Dipeptidyl peptidase-4 et Januvia® : un duo gagnant contre le diabète de type 2, *L'Act. Chim.*, **2013**, 375-376, p. 74.
- [24] Lamberth C., Zeller M., Kunz W., Cederbaum F., Brevet WO 01/87822 A1, Syngenta, **2001**.
- [25] Zeller M., Faber D., Vettiger T., Lamberth C., Brevet WO 03/042166 A2, Syngenta, **2003**.
- [26] Bowden M.C. *et al.*, Brevet WO 2007/020381 A2, Syngenta, **2007**.
- [27] Thind T.S., New generation anti-oomycete fungicides: prospects and limitations, *Plant Dis. Res.*, **2011**, 26, p. 159 ; Lamberth C., Kempf H.-J., Križ M., Synthesis and fungicidal activity of N-2-(3-methoxy-4-propargyloxy) phenethyl amides. Part 3: Stretched and heterocyclic mandelamide oomycetocides, *Pest. Manag. Sci.*, **2007**, 63, p. 57 ; Soma M., Brevet US 2005/0282888A1, Sumitomo Chemical Company, **2005**.
- [28] Arienzo M., Cataldo D., Ferrara L., Pesticide residues in fresh-cut vegetables from integrated pest management by ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Food Control*, **2013**, 31, p. 108.
- [29] Malhat F.M., Mahmoud H.A., Dissipation and residues of mandipropamid in grape using QuEChERS Methodology and HPLC-DAD, *ISRN Analytical Chemistry*, **2012**, p. 5.
- [30] González-Rodríguez R.M., Cancho-Grande B., Simal-Gándara J., Decay of fungicide residues during vinification of white grapes harvested after the application of some new active substances against downy mildew, *Food Chem.*, **2011**, 125, p. 549 ; González-Alvarez M., González-Barreiro C., Cancho-Grande B., Simal-Gándara J., Impact of phytosanitary treatments with on aroma compounds of Godello white wines, *Food Chem.*, **2012**, 131, p. 826 ; González Alvarez M. *et al.*, Changes of the sensorial attributes of white wines with the application of new anti-mildew fungicides under critical agricultural practices, *Food Chem.*, **2012**, 130, p. 139.
- [31] Caboni P., Cabras P., Pesticides' influence on wine fermentation, in *Advances in Food and Nutrition Research*, **2010**, 59, p. 43 ; Fleet G.H., Yeast interactions and wine flavour, *Int. J. Food Microbiol.*, **2003**, 86, p. 11.



W. Erb

William Erb

est maître de conférences à l'Institut des Sciences chimiques de Rennes*.

Nacim Abermil

est docteur en chimie organique**.



N. Abermil

* Institut des Sciences chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, F-35042 Rennes Cedex.

Courriel : w.erb@exchem.fr

** Courriel : nacimabermil@gmail.com



EXHIBITION
CONFERENCE
NETWORKING

31ST INTERNATIONAL EXHIBITION FOR FINE AND SPECIALITY CHEMICALS



The fine & speciality chemicals exhibition

Chemspec Europe is exclusively dedicated to the fine, custom and speciality chemicals sector. With its focussed profile it is *the* place to be for international industry professionals. Leading manufacturers, suppliers and distributors will present a wide spectrum of fine and speciality chemicals for various industry sectors.

Establish new business contacts, benefit from excellent networking opportunities and be inspired by the latest results in Research and Development at top-class conferences. Be part of the show where ideas become innovations!

TOP-CLASS CONFERENCES & WORKSHOPS!

- Royal Society of Chemistry Symposium
- REACHReady Regulatory Services Conference
- Agrochemical Intermediates Conference
- The Pharma Outsourcing Best Practices Panel

www.chemspeceurope.com

1 - 2 JUNE 2016
BASEL MESSE, SWITZERLAND

Organisers: Mack Brooks Exhibitions Ltd