

LES SUBSTANCES STEREOISOMERES DANS LA SURVEILLANCE DES EAUX SOUTERRAINES

L. Amalric, N. Baran, A. Caurand
SEPTEMBRE 2014

Programme scientifique et technique
Année 2013

Document final

Contexte de programmation et de réalisation

Ce rapport a été réalisé dans le cadre du programme d'activité AQUAREF pour le Thème A «recommandation, aide à la décision », pour l'année 2013.

Auteurs :

Laurence AMALRIC
BRGM
l.amalric@brgm.fr

Nicole BARAN
BRGM
l.amalric@brgm.fr

Adrien CAURAND
BRGM

Vérification du document :

Béatrice LALERE
LNE
Beatrice.Lalere@lne.fr

Les correspondants

Onema : Isabelle BARTHE-FRANQUIN, isabelle.barthe-franquin@onema.fr

BRGM : Jean-Philippe GHESTEM, jp.ghestem@brgm.fr

Référence du document : L. Amalric, N. Baran, A. Caurand, Les substances stéréoisomères dans la surveillance des eaux souterraines – Rapport AQUAREF 2013 – BRGM/RP-63877-FR - 85 p.

Droits d'usage :	<i>Accès libre</i>
Couverture géographique :	International
Niveau géographique :	National
Niveau de lecture :	Professionnels, experts
Nature de la ressource :	Document

SOMMAIRE

1. Objectif	9
2. Qu'est-ce que l'isomérie ?	11
2.1. L'ISOMERIE DE CONSTITUTION	11
2.1.1. L'isomérie de chaîne	12
2.1.2. L'isomérie de position	12
2.1.3. L'isomérie de fonction	13
2.2. LA STEREOISOMERIE	13
2.2.1. La stéréoisomérie de conformation	13
2.2.2. L'isomérie de configuration	14
3. Présentation des énantiomères	19
3.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES ENANTIOMERES	19
3.2. TOXICITE ET ECOTOXICITE DES ENANTIOMERES	19
4. Analyse des substances isomères	23
4.1. ANALYSE DES SUBSTANCES ENANTIOMERIQUES	25
4.1.1. Méthodes non séparatives	25
4.1.2. Méthodes séparatives	25
4.2. COLONNES CHROMATOGRAPHIQUES CHIRALES	27
4.3. LE CHALLENGE ANALYTIQUE	28
5. Les produits phytosanitaires et leurs isoméries	31
5.1. MISE SUR LE MARCHÉ	31
5.2. COMMERCIALISATION	32
5.3. SURVEILLANCE A CE JOUR EN FRANCE	36
5.4. INTERET DE LA DISTINCTION DES ENANTIOMERES	40
6. Conclusions	43
7. Références	44

Liste des illustrations :

Illustration 1 - Les différents cas d'isoméries	11
Illustration 2 - Exemple d'isomérie de chaîne pour la formule moléculaire C ₄ H ₁₀	12
Illustration 3 - Exemple d'isoméries de position pour la formule moléculaire C ₉ H ₁₂ O ₂ (le carbone n°1 est celui portant le groupement méthyle)	12
Illustration 4 – Exemple d'isomérie de fonction pour la formule moléculaire C ₉ H ₁₂ O ₂	13
Illustration 5 – Exemple de stéréoisomérie de conformation du butane (CAS [106-97-8])	14
Illustration 6 – Exemple de stéréoisomérie de configuration du 2-butène (CAS [107-01-7]) qui présente 2 stéréoisomères cis (ou Z)-2-butène (CAS [590-18-1]) et trans (ou E)-2-butène CAS [624-64-6]. Le 2-butène technique typique est constitué d'un mélange de 70% du stéréoisomère cis et 30% du stéréoisomère trans... ..	14
Illustration 7 – Exemple de stéréoisomérie de configuration du 2-butanol (ou butan-2-ol) (CAS [78-92-2]) qui présente 2 stéréoisomères appelés classiquement (R)-butan-2-ol (CAS [14898-79-4]) et (S)-butan-2-ol (CAS [4221-99-2]). Le 2-butanol se trouve en général sous la forme d'un mélange racémique (50% de chaque stéréoisomère CAS [15892-23-6])	15
Illustration 8 – Exemple d'isomérie optique comportant un carbone asymétrique.	16
Illustration 9 – Application des stéréodescripteurs R et S du pentan-2-ol	16
Illustration 10 – Exemple d'isomérie optique ne possédant pas de carbone asymétrique.	17
Illustration 11 – Exemple d'isoméries géométriques comportant 2 carbones asymétriques possédant des substituants distincts et générant 4 stéréoisomères	17
Illustration 12 – Enantiomères du thalidomide	20
Illustration 13 – Enantiomères de l'herbicide dichlorprop, la forme R est également appelée dichlorprop-P.	20
Illustration 14 : Chromatogramme d'une solution étalon de composés volatils montrant la co-élution du méta-xylène et du para-xylène et la séparation de l'ortho-xylène, obtenu par CG/MS.	23
Illustration 15 : Emploi d'une phase stationnaire chirale permettant la séparation et donc l'identification de chacun des 3 isomères ortho, méta et para du xylène (Présentation 1408109 de Sigma-Aldrich).	24
Illustration 16 : Exemple de portée d'accréditation d'un laboratoire mentionnant l'analyse des composés volatils avec la séparation du cis-1,2-dichloroéthylène et du trans-1-,2-dichloroéthylène et des dérivés du benzène avec les isomères du xylène en ortho-xylène d'une part et somme des méta et para-xylènes d'autre part	24

Illustration 17 – Structure de l'α-cyclodextrine et exemple d'un complexe d'inclusion entre le para-nitrophénol et un cyclodextrine.....	27
Illustration 18 – Etalons de pesticides optiquement actifs commercialisés par Dr. Ehrenstorfer.....	29
Illustration 19 – Organigramme pour l'évaluation des mélanges isomériques (adapté de Oriol-Magrans et al. [30]).....	32
Illustration 20 : Statut au niveau européen et français des 13 herbicides potentiellement commercialisés sous forme pure ou enrichie en un stéréoisomère.....	33
Illustration 21 : Statut au niveau européen et français des insecticides potentiellement commercialisés sous forme pure ou enrichie en un stéréoisomère.....	35
Illustration 22 – Liste des substances stéréoisomères, codifiées par le SANDRE, et retrouvées par les agences de l'eau dans les systèmes aquatiques.....	40
Illustration 23 – Normes de qualité environnementale de certaines substances stéréoisomères.....	40

Liste des annexes :

Annexe 1 : Structures chimiques des composés de la liste des substances stéréoisomères, codifiées par le SANDRE, et retrouvées par les agences de l'eau dans les systèmes aquatiques (illustration 22).....	48
---	----

RESUME

Ce rapport est une synthèse sur les substances organiques stéréoisomères en lien avec la surveillance des eaux souterraines. Il a pour objectif d'alerter les décideurs publics sur le manque de prise en compte des diverses formes stéréoisomériques des substances, au niveau réglementaire, dans la surveillance environnementale des eaux (DCE, codification SANDRE, NQE,...). Après avoir défini les différents types d'isoméries, le cas des énantiomères est particulièrement développé en détaillant leur impact environnemental, leurs méthodes analytiques et l'intérêt de la distinction des énantiomères dans des études méthodologiques.

Les énantiomères sont des arrangements spatiaux d'une même molécule qui sont images l'un de l'autre dans un miroir et ne sont pas superposables. Généralement, l'asymétrie est due à la présence d'un atome de carbone comportant quatre substituants différents (carbone chiral). Les énantiomères ont des propriétés physico-chimiques identiques, mais se différencient toujours, et même s'opposent, par leur «pouvoir rotatoire». Au niveau biologique, les énantiomères d'une molécule peuvent avoir des effets physiologiques différents, voire antagoniques : efficacité différente, toxicité différente, ou encore un taux de métabolisation ou de biodégradation différent. Ces particularités sont bien connues du domaine pharmaceutique et exploitées pour la synthèse des principes actifs des médicaments. De la même façon, dans le domaine des phytosanitaires, les énantiomères présentent des différences au niveau des vitesses de transformation biologique, du bio-transport, de la bio-accumulation et de la toxicité.

La plupart des pesticides chiraux sont commercialisés en mélanges racémiques, à l'exception des pyréthroïdes (perméthrine, cyperméthrine, cyhalothrine...), des herbicides acétoanilides (métalaxyl, benalaxyl, métolachlor) et des herbicides acides arylalcanoïques (dichlorprop, mécoprop, dicofol, fluazifop-butyle ...), pour lesquels les produits sont enrichis en l'énantiomère actif. Cela permet une réduction des quantités recommandées pour l'application. En France, plusieurs substances ont subi un changement de ratio entre isomères, au cours des dernières années. Des suivis temporels dans des eaux de surface lors du passage d'un produit racémique à un produit enrichi en un énantiomère ont montré que, pour certaines molécules dont la dégradation n'est pas ou peu énantiosélective, la détermination du ratio isomérique permettait d'évaluer l'impact des changements de pratiques agricoles.

L'analyse des énantiomères est contraignante pour les laboratoires, en raison du manque d'étalons, du coût des colonnes chirales spécifiques, des essais préalables nécessaires afin de constater l'absence de phénomènes de conversion ou d'épimérisation pouvant intervenir lors de l'extraction ou de l'analyse, et de l'optimisation de la méthode de séparation. Ces analyses sont donc principalement réalisées dans le cadre d'études spécifiques. Ainsi les différents énantiomères ne sont pas distingués dans les suivis d'eau de surface et d'eau souterraine effectués dans le cadre de la Directive Cadre sur l'Eau, et il n'est pas jugé nécessaire de le mettre en place.

En revanche, il est important que le rapport d'analyse transmis par le laboratoire soit précis sur ce qui a réellement été mesuré, concentration totale de l'ensemble des stéréoisomères/énantiomères ou concentration spécifique, pour que la bancarisation des données soit correcte, et par la suite l'interprétation des données qui en ait faite pour établir la qualité d'une masse d'eau.

Mots clés (thématique et géographique) : Isomérisation, Stéréochimie, Enantiomérisation, Pesticides, Environnement, Sandre, Analyse

ABSTRACTS

This report is a synthesis on stereoisomer substances in connection with groundwater environmental monitoring. It has for objective to alert the public decision-makers on the lack of consideration of the diverse forms of substances, at the statutory level, in the environmental monitoring of waters. Having defined the various types of isomerisms, the case of enantiomers is particularly developed : environmental impact, analytical methods and interest of the distinction of enantiomers in methodological studies.

Stereoisomers are compounds with the same molecular formula and structure but different special orientations around a stereogenic center or axis commonly defined as a plane of symmetry. For chiral molecules, a tetrahedral carbon atom bound to four different substituents is most common. The carbon atom is the stereogenic center and the two possible structures behave like the image and the mirror image of each other and are not superimposable. These structures are called enantiomers. While enantiomers have identical physical properties (e.g., melting points, mass spectra and retention times on achiral stationary phases) their biological behavior (e.g., stability in a chiral surrounding) can be different.

Due to the different behaviour of enantiomers in a chiral environment, the relationship between chirality and biological properties plays an important role in pesticide chemistry. Many pesticides are chiral and the biological activity usually resides mainly in one or several enantio/stereoisomers. The great majority of chiral pesticides currently used are produced, applied and released into the environment as mixtures of diastereomers or enantiomers, excepted pyrethroids (permethrin, cypermethrin, cyhalotrin...), acylanilides (metalaxyl, benalaxyl, metolachlor...) and phenoxypropanoic acid herbicides (dichlorprop, mecoprop, dicofol, fluazifop-butyl...).

For products enriched in the active enantiomer, a reduction of the quantities recommended for the application is then generally envisaged; it led to the replacement of the racemic use. Today, in France several substances underwent a change of ratio between isomers during the last years. Some examples of temporal monitoring in surface waters when racemic mixture was changed for the product enriched in the active enantiomer, showed that, for certain molecules the degradation of which is not or few enantioselective, the determination of the isomeric ratio allowed to estimate the impact of the changes of agricultural practices

Enantiomers can be separated only in chiral environment. Their analyses request standards, preliminary essays to notice the absence of phenomena of conversion which can intervene during the extraction or during the analysis, and optimization of the method of separation. Some environmental laboratories offer this type of analysis, but they are mainly dedicated to specific studies. Therefore, in French surface and groundwater monitoring conducted under Water Frame Directive, stereoisomers and enantiomers are not distinguished. It is not considered necessary to implement for the environmental monitoring.

On the other hand, it is important that the analysis reports established by the laboratories be precise on what was really measured (total concentration of all the stereoisomers/enantiomers or specific concentration), so that the data conducted under Water Frame Directive are correct.

Key words (thematic and geographical area) : Isomer, Enantiomer, Pesticides, Environment, Analysis

Document public

Les substances stéréoisomères dans la surveillance des eaux souterraines

Rapport final

BRGM/RP-63878-FR
septembre 2014

Étude réalisée dans le cadre des opérations de Service Public du BRGM 2013

Amalric L., Baran N., Caurant A.

Vérificateur :

Nom : L. Gourcy

Date : 12/09/2014

Original signé

Approbateur :

Nom : H. Gaboriau

Date : 15/09/2014

Original signé

Le système de management de la qualité et de l'environnement est certifié par AFNOR selon les normes ISO 9001 et ISO 14001.



1. Objectif

De nombreuses substances organiques font partie des programmes de surveillance nationaux et européens. Certaines de ces substances existent sous différentes formes stéréochimiques (organisations spatiales différentes de la même molécule). Ces différentes formes sont parfois une source de difficultés dans la préparation des listes réglementaires, la préparation des cahiers des charges analytiques mais également au niveau de l'analyse dans les laboratoires.

Le travail de mise à jour de la base de données SANDRE sur les paramètres physico-chimiques réalisé en 2011 a mis en évidence les confusions liées à ces différentes formes dans la codification SANDRE.

L'objectif de ce rapport est d'alerter les décideurs publics sur le manque de prise en compte des diverses formes des substances stéréoisomériques, au niveau réglementaire, dans la surveillance environnementale des eaux (DCE, codification SANDRE, NQE...). Il définit dans un premier temps la notion d'isomérisation puis présente les énantiomères, leur impact environnemental, leurs méthodes analytiques et l'intérêt de la distinction des énantiomères dans des études méthodologiques.

2. Qu'est-ce que l'isomérisation ?

La notion d'isomérisation est essentielle en chimie. En effet, les propriétés physico-chimiques des molécules dépendent non seulement des atomes qui les constituent, mais encore des liaisons qui les unissent.

Les molécules peuvent se différencier par la nature de leurs liaisons, l'enchaînement de leurs atomes ou encore par leur arrangement spatial.

Les isomères sont des molécules qui présentent la même formule moléculaire, c'est-à-dire les mêmes atomes en nombre égal, mais qui possèdent des formules de structure semi-développées et développées différentes.

Les isomères possèdent, pour la plupart, des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes.

Différents types d'isomérisation sont distingués et regroupés en deux grandes familles : **l'isomérisation de constitution** et l'isomérisation de configuration ou **stéréoisomérisation**. Ces 2 grandes familles peuvent se décliner en sous-famille qui sont présentées dans l'illustration 1 et détaillées dans les paragraphes suivants.

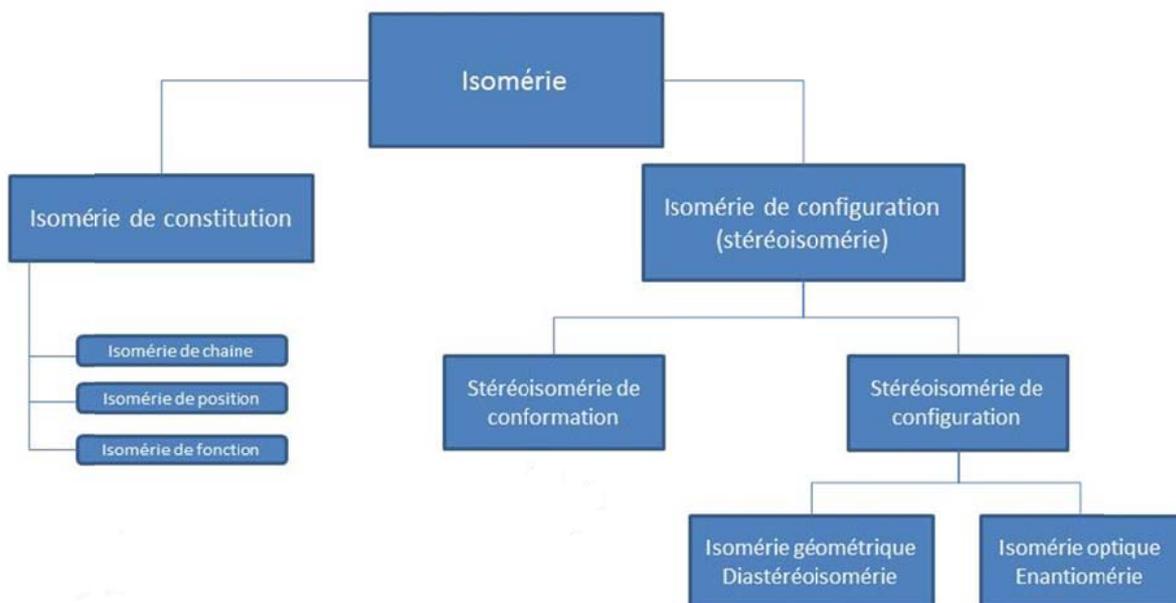


Illustration 1 - Les différents cas d'isomérisation

2.1. L'ISOMERIE DE CONSTITUTION

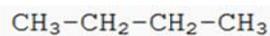
Les isomères de constitution ont la même formule moléculaire mais présentent des enchaînements d'atomes différents ou comportent des fonctions chimiques différentes. Ils possèdent donc des propriétés physico-chimiques différentes.

Il s'agit donc pour le langage commun de composés différents. Les méthodes « classiques » de chromatographie en phase liquide ou gazeuse permettent généralement une séparation individuelle de ces molécules.

Il est possible de distinguer les isoméries de chaîne, de position et de fonction.

2.1.1. L'isométrie de chaîne

Les isomères de constitution diffèrent par le squelette de leur chaîne carbonée (Illustration 2), les atomes et groupes fonctionnels sont identiques. Ces isomères appartiennent à la même famille chimique. Ils ont des propriétés chimiques identiques mais des propriétés physiques (températures de fusion et d'ébullition, masses volumiques, spectres d'absorption, ...) différentes.



Butane – CAS [106-97-8]



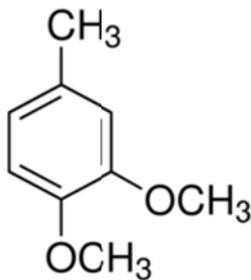
Méthylpropane – CAS [75-28-5]

Illustration 2 - Exemple d'isométrie de chaîne pour la formule moléculaire C_4H_{10}

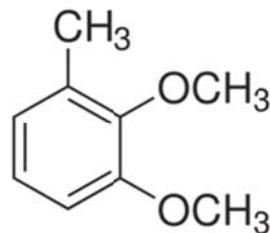
2.1.2. L'isométrie de position

Les isomères de position diffèrent par la position d'un atome ou d'un groupe d'atomes le long de la chaîne carbonée mais conservent les mêmes groupes fonctionnels (Illustration 3). Ces isomères appartiennent à la même famille chimique. Les propriétés chimiques des isomères de position sont d'ordinaire voisines, mais leurs propriétés physiques sont différentes.

Ces isomères sont différenciés en indiquant par un chiffre la position du groupe fonctionnel. On peut également utiliser pour les dérivés benzéniques les préfixes ortho (carbone n° 2), méta (carbone n° 3) ou para (carbone n° 4).



3,4-diméthoxytoluène – CAS [494-99-5]

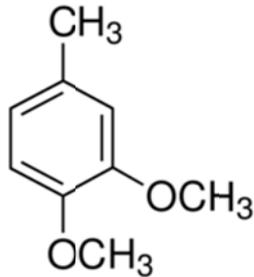


2,3-diméthoxytoluène – CAS [4463-33-6]

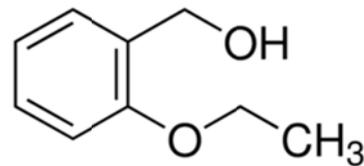
Illustration 3 - Exemple d'isoméries de position pour la formule moléculaire $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (le carbone n°1 est celui portant le groupement méthyle).

2.1.3. L'isomérisation de fonction

Ces isomères de constitution diffèrent par la nature de leurs groupes fonctionnels (Illustration 4). Ces isomères appartiennent à des familles chimiques différentes. Leurs propriétés physiques et chimiques sont différentes. Le nom de la molécule est également différent.



3,4-diméthoxytoluène – CAS [494-99-5]
(groupements fonctionnels éther-oxyde)



2-éthoxybenzylalcool – CAS [71672-75-8]
(groupements fonctionnels alcool et éther-oxyde)

Illustration 4 – Exemple d'isomérisation de fonction pour la formule moléculaire C₉H₁₂O₂.

2.2. LA STEREOISOMERIE

Les stéréoisomères correspondent à des composés ayant la même formule brute, le même squelette, le ou les mêmes groupes fonctionnels occupant la (les) même(s) position(s) dans la chaîne carbonée, mais dont l'agencement spatial des atomes est différent.

La stéréoisomérisation n'est qu'une notion comparative entre deux molécules possédant la même formule semi-développée mais qui ont un arrangement différent dans l'espace.

Le premier critère permettant de classer les stéréoisomères est leur mode d'interconversion (ou de déformation). On distingue les stéréoisomères de conformation et les stéréoisomères de configuration :

- les conformations d'une molécule sont les arrangements des atomes qui ne se différencient que par des rotations autour de liaisons simples.
- la configuration d'une molécule est la disposition de ses atomes dans l'espace indépendamment des rotations autour des liaisons simples ;

2.2.1. La stéréoisomérisation de conformation

Une molécule présente plusieurs conformères suite à la rotation de ses atomes autour d'une liaison simple.

La déformation associée est généralement peu coûteuse en énergie. Le passage d'une conformation à une autre peut avoir lieu par simple agitation thermique. Les deux formes coexistent en permanence. On ne donne qu'un seul nom, celui de la molécule, à la famille des conformères qui sont en général inséparables à température ambiante, par chromatographie..

Le butane (CH₃-CH₂-CH₂-CH₃), par exemple, possède trois liaisons simples C-C et présente une infinité de conformations résultant de la rotation possible des divers groupes les uns par rapport aux autres autour de chacune de ces liaisons simples. Parmi celles-ci, on en distingue 4, issues de la rotation autour de la liaison simple existant entre le deuxième et le troisième carbone (illustration 5) :

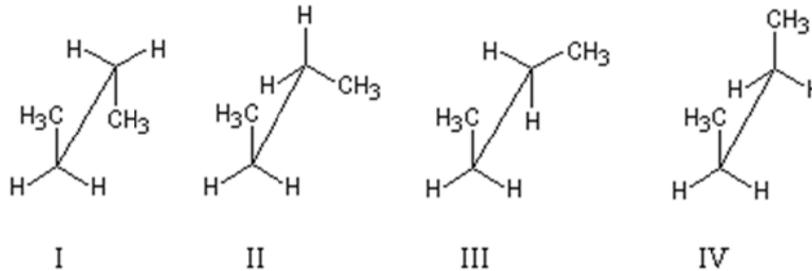


Illustration 5 – Exemple de stéréoisomérisation de conformation du butane (CAS [106-97-8]).

Les conformations d'une molécule n'ont pas la même stabilité car elles n'ont pas la même énergie potentielle. Les conformations les plus stables sont les conformations décalées, la plus stable de toutes étant la conformation anti ($\alpha = 180^\circ$). Dans le cas de l'exemple du butane, c'est la conformation I.

2.2.2. L'isomérisation de configuration

Les stéréoisomères de configuration sont des stéréoisomères qui ne sont pas des conformères. La disposition des atomes de la molécule dans l'espace se fait indépendamment des rotations autour des liaisons simples.

De façon générale, le passage de l'un à l'autre nécessiterait des ruptures de liaisons. La déformation associée est coûteuse en énergie et les stéréoisomères de configuration ne s'interconvertissent généralement pas dans les conditions classiques.

Les stéréoisomères de configuration sont distingués entre eux, en complétant le nom de la molécule. Les principales situations dans lesquelles ce problème se pose en chimie organique concernent des molécules contenant une double liaison C=C (Illustration 6) et les molécules contenant un atome en environnement tétraédrique porteur de quatre substituants distincts (asymétrique) (Illustration 7). Pour les atomes liés par une double liaison C=C, on attribue les configurations absolues Z ou cis et E ou trans ; pour le carbone asymétrique on attribue les configurations absolues R ou S.

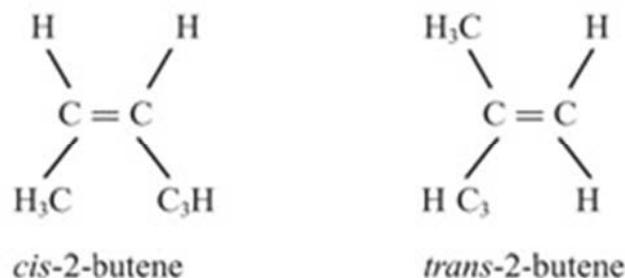


Illustration 6 – Exemple de stéréoisomérisation de configuration du 2-butène (CAS [107-01-7]) qui présente 2 stéréoisomères cis (ou Z)-2-butène (CAS [590-18-1] et trans (ou E)-2-butène CAS [624-64-6]. Le 2-butène technique typique est constitué d'un mélange de 70% du stéréoisomère cis et 30% du stéréoisomère trans.

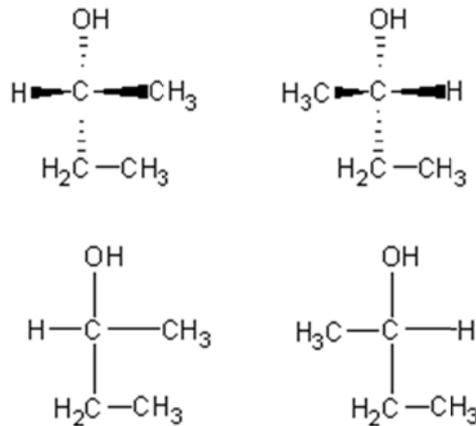


Illustration 7 – Exemple de stéréoisomérisation de configuration du 2-butanol (ou butan-2-ol) (CAS [78-92-2]) qui présente 2 stéréoisomères appelés classiquement (*R*)-butan-2-ol (CAS [14898-79-4]) et (*S*)-butan-2-ol (CAS [4221-99-2]). Le 2-butanol se trouve en général sous la forme d'un mélange racémique (50% de chaque stéréoisomère CAS [15892-23-6]).

Il existe un second critère pour classer les stéréoisomères reposant sur des considérations de symétrie ; il joue un rôle prédictif considérable lorsqu'on s'intéresse aux interactions entre molécules ou à la réactivité : l'**isomérisation optique** regroupant les énantiomères est différenciée de l'**isomérisation géométrique** regroupant les diastéréoisomères.

a) Les énantiomères ou isomères optiques

Les énantiomères ou isomères optiques sont des molécules qui sont images l'une de l'autre dans un miroir mais ne sont pas superposables. On parle alors de molécules chirales.

La chiralité peut être définie comme une caractéristique structurale qui fait qu'une molécule est asymétrique et non superposable à son image dans un miroir, exactement à l'image de la main gauche et de la main droite (Illustration 8).

Généralement, l'asymétrie est élaborée autour d'un atome de carbone comportant quatre substituants différents. Un tel carbone est appelé carbone chiral ou asymétrique (symbolisé par C*). D'autres atomes tels que l'azote, le phosphore, le soufre ou encore le silicium peuvent présenter la même caractéristique.

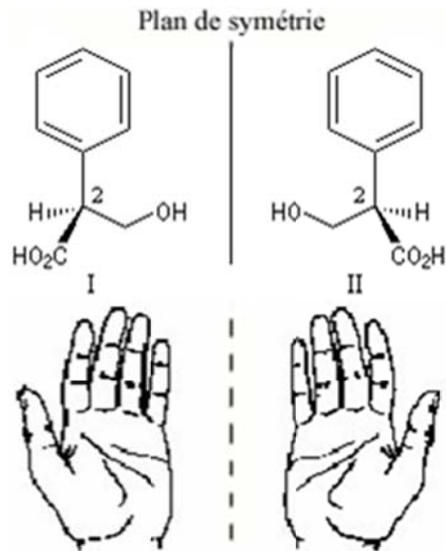


Illustration 8 – Exemple d'isomérisation optique comportant un carbone asymétrique.

Dans le cas de la présence d'un carbone asymétrique, un descripteur R (Rectus, droite) ou S (Sinister, gauche) est attribué à celui-ci. On donne à chacun de ses substituants une priorité selon le numéro atomique de l'atome lié au carbone asymétrique (la priorité est accordée au substituant ayant le numéro atomique le plus élevé). Si deux atomes liés au carbone asymétrique sont identiques, il faut, dans ce cas, se référer aux autres atomes liés à ces derniers et ainsi de suite. Ensuite, il s'agit de savoir si les trois substituants sont présentés d'une façon horaire (en plaçant conventionnellement le substituant le moins prioritaire à l'arrière) ou anti-horaire. L'isomère R est vers la droite, soit une configuration où les substituants prioritaires « tournent » dans le sens horaire. L'isomère S correspond à la rotation anti-horaire (illustration 9).

Cette nomenclature permet ainsi de distinguer les énantiomères en fonction de la répartition spatiale des atomes, c'est-à-dire leur configuration absolue.

En chimie, toutes les substances sont différenciées par leur numéro CAS (numéro de la banque de données de Chemical Abstract Service). Ainsi, chaque isomère ou mélange d'isomères possède un numéro CAS différent. Il en va de même pour les formes R et S des molécules énantiomériques. C'est le seul code pertinent au niveau international.

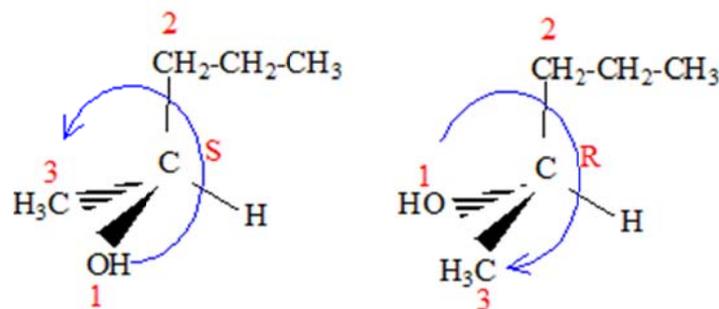


Illustration 9 – Application des stéréodescripteurs R et S du pentan-2-ol.

Il existe néanmoins des molécules ne possédant pas de carbone asymétrique mais étant tout de même chirales (illustration 10).

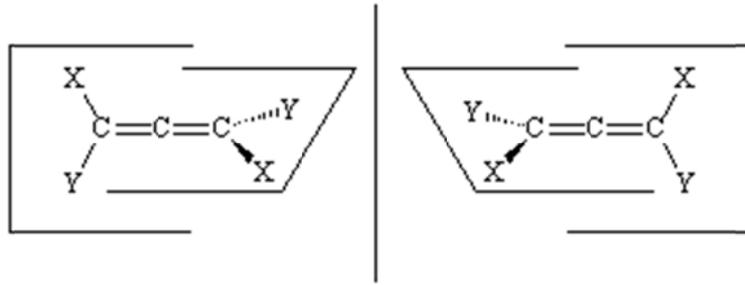


Illustration 10 – Exemple d'isomérisme optique ne possédant pas de carbone asymétrique.

Le chapitre 3 détaille les propriétés des énantiomères.

b) Les diastéréoisomères ou isomères géométriques

Les diastéréoisomères sont généralement définis comme étant les stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères.

Ce type d'isomérisme concerne notamment les doubles liaisons carbone-carbone éthyléniques (configurations Z et E ; Illustration 6).

Les composés comportant au moins deux carbones asymétriques peuvent également être des diastéréoisomères (Illustration 11). De manière générale, une molécule possédant n carbones asymétriques comporte 2^n stéréoisomères en relation d'énantiomérisme et de diastéréoisomérisme.

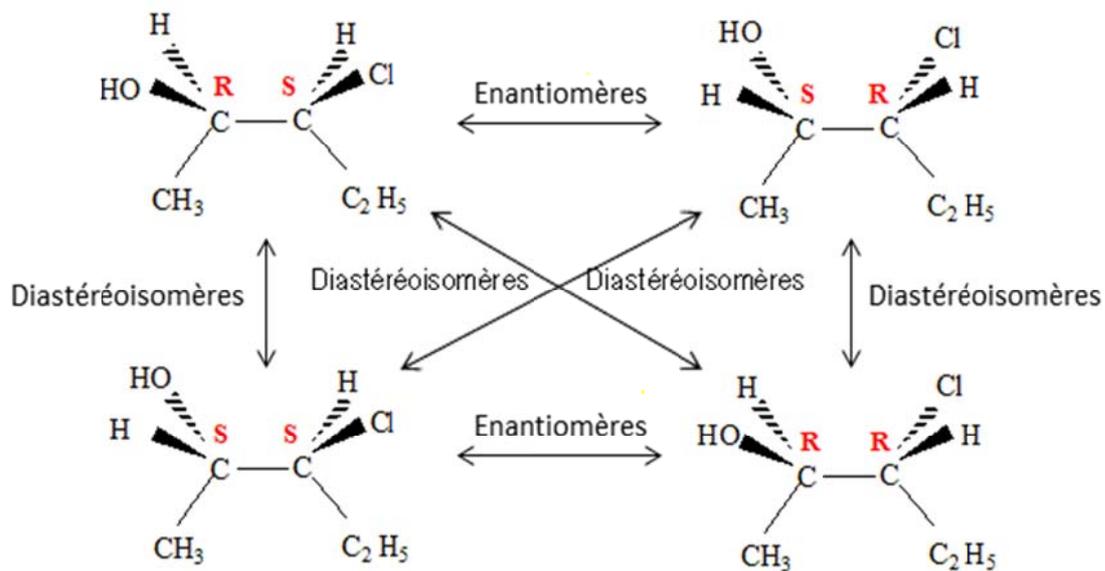


Illustration 11 – Exemple d'isomérisme géométrique comportant 2 carbones asymétriques possédant des substituants distincts et générant 4 stéréoisomères.

3. Présentation des énantiomères

3.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES ENANTIOMERES

Dans la grande majorité des cas, deux énantiomères disposent de propriétés physico-chimiques identiques. En effet, ils possèdent les mêmes constantes physiques (point de fusion et d'ébullition, masse volumique, spectres d'absorption,...). D'un point de vue chimique, leur réactivité est identique vis-à-vis de réactifs achiraux, mais différente s'il s'agit de réactifs chiraux.

Il existe néanmoins une caractéristique sur laquelle deux énantiomères se différencient toujours et même s'opposent, c'est le « pouvoir rotatoire ». Effectivement, si une substance chirale est traversée par un faisceau de lumière polarisée plane, elle provoque une rotation du plan de polarisation. On dit alors qu'elle possède une activité optique ou encore un pouvoir rotatoire. Or, deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires identiques en valeur absolue, mais opposés.

Cette activité optique, permet notamment de désigner différemment les énantiomères d'une molécule chirale à l'aide d'un facteur descripteur supplémentaire. L'un sera qualifié de dextrogyre (D ou +), qui tourne à droite, et l'autre de lévogyre (L ou -), qui tourne à gauche.

Un mélange racémique, c'est-à-dire constitué d'une quantité égale des deux énantiomères, n'est donc pas optiquement actif. En effet, les pouvoirs rotatoires des énantiomères se compensent.

3.2. TOXICITE ET ECOTOXICITE DES ENANTIOMERES

Au niveau biologique, les formes énantiomères d'une molécule peuvent avoir des effets physiologiques différents, voire antagoniques. Cela s'explique par le fait que les systèmes biologiques sont eux-mêmes énantiopurs et interagissent différemment avec les deux énantiomères d'une molécule externe.

C'est pourquoi, l'activité biologique, la toxicité, l'écotoxicité ainsi que le devenir environnemental d'un produit phytosanitaire ou pharmaceutique chirale peuvent être très différents. Dans certains cas, les isomères dits « inactifs » peuvent causer des effets néfastes sur des organismes non ciblés par les isomères « actifs ».

Parfois seul un des énantiomères est actif et l'autre ne possède aucun effet reconnu. Dans d'autres cas, un énantiomère a une activité beaucoup plus prononcée que les autres formes.

Souvent, dans le domaine pharmaceutique, la présence d'énantiomères peu actifs, voire inactifs, ne pose pas de problème reconnu. Les médicaments contiennent généralement toutes les formes énantiomères. Dans certains cas, il arrive qu'un des énantiomères entraîne un effet négatif. Il est alors indispensable d'éviter la présence de ce composé dans les produits commercialisés.

Ce phénomène a été constaté très tôt. En effet, en 1962, diverses malformations ont été observées chez les nouveau-nés de mères ayant consommé du thalidomide racémique, comme sédatif et anti-nauséeux, au cours de leur grossesse. Divers travaux ont permis de séparer les deux énantiomères de ce composé afin d'étudier leurs propriétés biologiques ainsi que celles de leurs métabolites [1]. L'effet tératogène de cette substance a été

initialement attribué à l'isomère S et non à l'énantiomère R [2] (Illustration 12) et par la suite, plus précisément, au métabolite hydroxylé de l'énantiomère S [3].

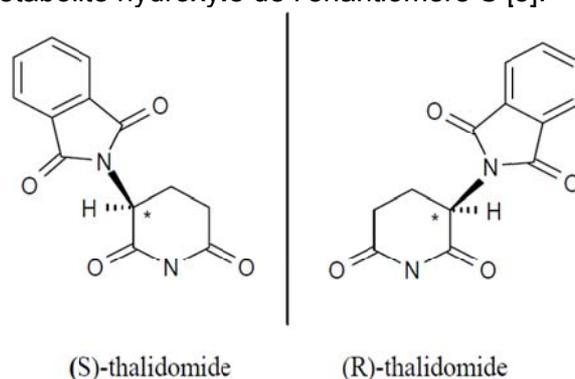


Illustration 12 – Enantiomères du thalidomide.

La majorité des substances phytopharmaceutiques ou pharmaceutiques possède un ou plusieurs centres chiraux [4]. De plus, il est très fréquent que les différents énantiomères aient des propriétés variables sur l'organisme. Par exemple, le propoxyphène possède deux énantiomères ayant des effets sur l'organisme totalement différents. Ainsi, le (+)-propoxyphène est un antalgique alors que le (-)-propoxyphène est un antitussif [5].

Une autre problématique relative aux effets des autres formes énantiomériques « inactives » présentes dans les médicaments concerne leurs effets potentiels sur d'autres organismes présents dans l'environnement. Il est donc nécessaire, dans le cadre des études toxicologiques environnementales de distinguer les différentes formes isomères, sachant que leur présence dans les produits pharmaceutiques et phytosanitaires peuvent être variables.

Dans le domaine de l'agrochimie, les substances chirales trouvent des applications fondamentales dans la préparation et l'utilisation des produits phytosanitaires. En effet, de nombreux pesticides sont des molécules chirales dont le mode d'action et les effets (toxicité, effets mutagènes,...) dépendent de leur énantiomérisation. Par exemple, l'herbicide dichlorprop, disposant d'un carbone asymétrique possède 2 formes énantiomériques (Illustration 13). Le (R)-(+)-dichlorprop est l'énantiomère actif, alors que le (S)-(-)-dichlorprop est inactif [6]. La forme R est également appelée dichlorprop-P.

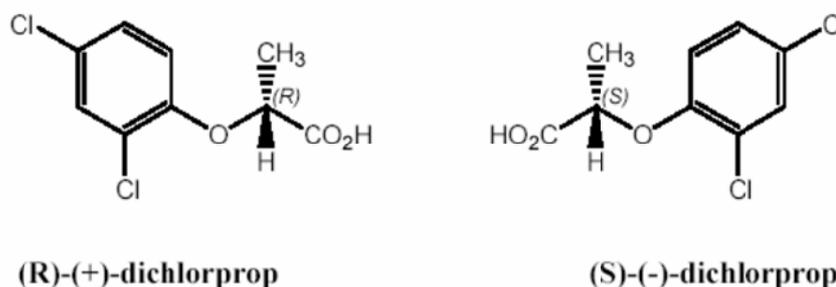


Illustration 13 – Enantiomères de l'herbicide dichlorprop, la forme R est également appelée dichlorprop-P.

Il est également nécessaire de considérer la stéréochimie dans l'évaluation du devenir de ce type de substances dans l'environnement. En effet, certains microbes sont capables de dégrader les composés chiraux de façon énantiosélective.

Ainsi, le devenir environnemental des stéréoisomères peut être différent [7]. C'est pourquoi l'utilisation d'énantiomères purs, plus sélectifs que les mélanges racémiques, permet de causer moins de dommages environnementaux [8]. Cependant, même en cas d'utilisation d'un énantiomère pur, il convient d'être toujours vigilant et de vérifier la possibilité d'une racémisation dans les milieux.

Une étude réalisée sur les herbicides mécoprop et dichlorprop a démontré que leur dégradation est énantiosélective : l'énantiomère S est plus rapidement dégradé que l'énantiomère R. De plus, un phénomène d'énantiomérisation, formation d'énantiomère R à partir d'énantiomère S et vice-versa, a été observé en milieu non stérile ; cette énantiomérisation favorise au final la forme R en raison de constantes d'équilibre différentes [9]. Il découle de ces deux phénomènes la prédominance de la forme R dans les milieux.

Les relations entre les activités biologiques de chaque stéréoisomère pur et celles de leurs mélanges sont souvent très complexes et leurs analyses nécessitent généralement la réalisation d'études approfondies et détaillées. C'est pourquoi la séparation et le dosage des substances énantiomères sont nécessaires pour l'avancée des recherches dans la plupart des domaines scientifiques.

C'est pour ces différentes raisons que la détermination et la quantification de ce type de substances constituent de nouveaux enjeux dans les milieux aqueux. Or, actuellement, très peu de laboratoires réalisent ce type d'analyse, principalement du fait de l'absence de demande réglementaire et des efforts de développement nécessaire (voir §4).

4. Analyse des substances isomères

Les composés isomères ayant des groupes fonctionnels différents peuvent être identifiés les uns des autres avec les techniques de chromatographie classique. Il ne s'agit pas des mêmes molécules et les techniques actuelles couplées à la variété des outils disponibles (type de colonne, gradient d'élution, montée en température...) permettent de les séparer.

En ce qui concerne les différents isomères d'une même molécule, les isomères de position, ne sont pas toujours identifiables séparément, dans des conditions classiques d'analyse. Par exemple les isomères ortho-, para- et méta- du xylène ne peuvent être séparés qu'en 2 pics chromatographiques : l'isomère ortho seul et la somme des isomères para et méta qui ne sont pas séparables dans des conditions classiques (Illustration 14). Dans ce cas l'opérateur est capable de quantifier dans un échantillon, l'ortho-xylène d'une part, mais uniquement une somme éventuelle des méta- et para-xylènes, sans savoir si un seul ou les deux composés sont présents et en quelles proportions. Pour quantifier le xylène (code SANDRE 1780), l'opérateur fait alors la somme des 2 valeurs.

Ce n'est pas le cas pour toutes les substances, les isomères ortho-, para- et méta- du crésol, par exemple, peuvent être séparés et quantifier séparément.

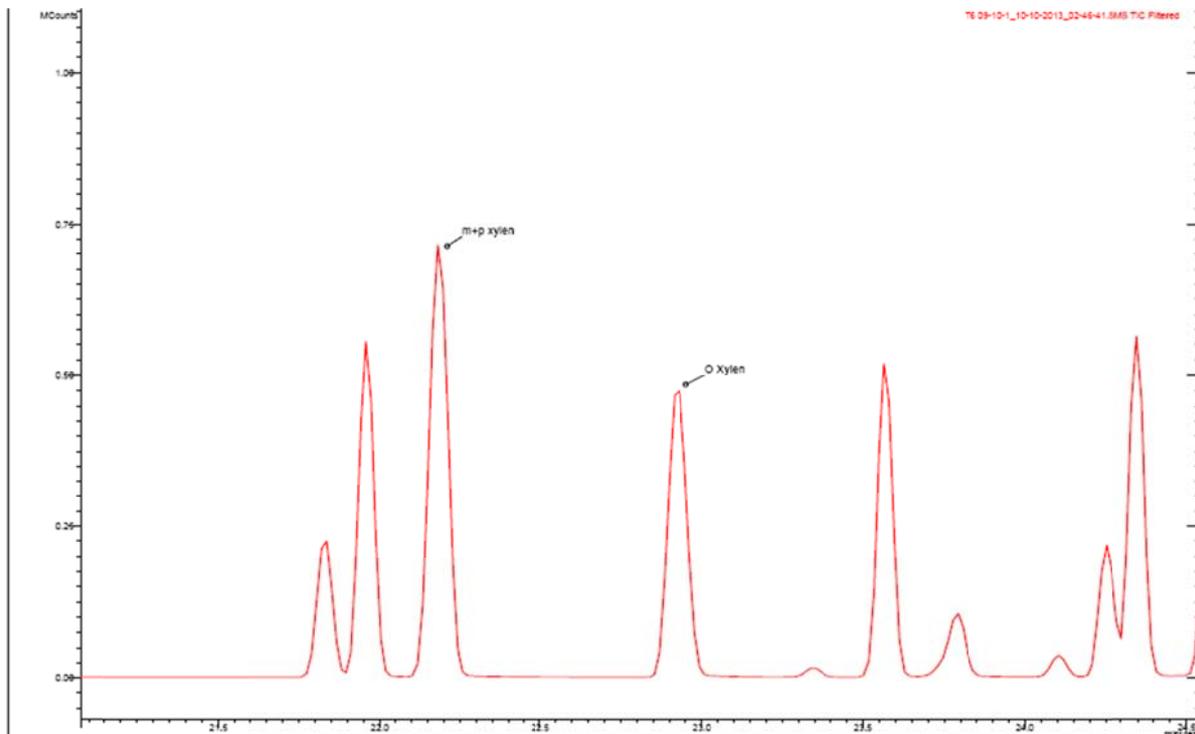


Illustration 14 : Chromatogramme d'une solution étalon de composés volatils montrant la co-élution du méta-xylène et du para-xylène et la séparation de l'ortho-xylène, obtenu par CG/MS.

Néanmoins, avec l'évolution de la nature des phases stationnaires des colonnes chromatographiques, ces 3 isomères peuvent être séparés en utilisant des phases chirales (voir § 4.2) (Illustration 15). Ces colonnes chirales s'utilisent avec les systèmes

chromatographiques et les détecteurs classiques (LC/MS, GC/MS), existant dans les laboratoires.

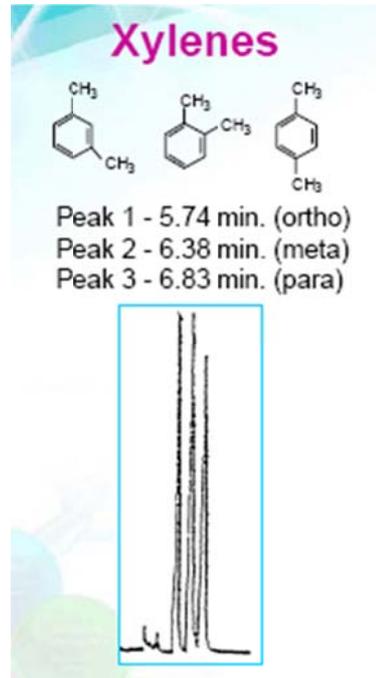


Illustration 15 : Emploi d’une phase stationnaire chirale permettant la séparation et donc l’identification de chacun des 3 isomères ortho, méta et para du xylène (Présentation 1408109 de Sigma-Aldrich).

Cependant la séparation des différents isomères n’étant pas systématiquement demandée aux laboratoires par les pouvoirs publics, les laboratoires continuent de proposer la quantification de ces isomères en 2 groupes (illustration 16).

OBJET	CARACTERISTIQUE MESUREE OU RECHERCHEE	PRINCIPE DE LA METHODE	REFERENCE DE LA METHODE
Eaux douces Eaux résiduaires	<u>Composés organohalogénés volatils :</u> 1,1-dichloroéthylène, trans-1,2-dichloroéthylène(E), cis-1,2- dichloroéthylène(Z), chloroforme, tétrachlorure de carbone, trichloroéthylène, 1,1,2-trichloroéthane, dibromochloroéthane, dichlorométhane, 1,1-dichloréthane, bromodichlorométhane, 1,1,1-trichloroéthane, 1,2-dichloroéthane, dichlorobromométhane, tétrachloroéthylène, bromoforme, bromochlorométhane, dibromochlorométhane	Espace de tête statique et dosage par GC/MS	NF EN ISO 10301 (T 90-125)
Eaux douces Eaux résiduaires	<u>Benzène et aromatiques :</u> Benzène, éthylbenzène, o-xylène, toluène, m+p-xylènes	Espace de tête statique et dosage par GC/MS	NF ISO 11423-1 (T 90-155)

Illustration 16 : Exemple de portée d’accréditation d’un laboratoire mentionnant l’analyse des composés volatils avec la séparation du cis-1,2-dichloroéthylène et du trans-1-,2-dichloroéthylène et des dérivés du benzène avec les isomères du xylène en ortho-xylène d’une part et somme des méta et para-xylènes d’autre part.

Pour les **isomères géométriques** (§ 2.2.2.b) les isomères cis et trans (Z ou E) sont en général identifiables séparément. C'est le cas du 1,2-dichloroéthylène par exemple (Illustration 16), pour lequel on peut quantifier le cis-1,2-dichloroéthylène (code SANDRE 1456) ou le trans-1,2-dichloroéthylène (code SANDRE 1727) ou encore le 1,2-dichloroéthylène (code SANDRE 1163) par le calcul de la somme des 2 concentrations.

En revanche pour les **isomères optiques**, il est impossible de séparer les différents énantiomères avec les méthodes habituelles des laboratoires (voir § 4.1. pour plus de détails). La seule façon d'identifier dans un échantillon la présence éventuelle des énantiomères d'un même composé est l'emploi des colonnes chromatographiques chirales (§ 4.2.). Cependant en raison du coût actuel de ces consommables, du fait que l'analyse est spécifique d'un composé (il n'est pas possible de rechercher les énantiomères de nombreux composés simultanément) et de l'absence de demande réglementaire, cela n'est pas pratiqué en routine.

4.1. ANALYSE DES SUBSTANCES ENANTIOMERIQUES

Diverses méthodes permettant la détermination de la pureté optique ou énantiomérique sont disponibles. Elles peuvent être séparées en deux groupes : les méthodes séparatives et non-séparatives.

4.1.1. Méthodes non séparatives

Les méthodes non séparatives actuelles qui permettent une analyse énantiomérique sont :

- la polarimétrie,
- la résonance magnétique nucléaire (RMN),
- la calorimétrie,
- et les techniques enzymatiques.

Ces techniques s'emploient pour séparer les énantiomères d'un composé pur, c'est-à-dire que l'échantillon analysé est uniquement une solution constituée du mélange des 2 énantiomères [10]. Ces techniques ne sont pas applicables aux analyses environnementales où le composé d'intérêt est présent avec d'autres composés, dans une matrice complexe.

4.1.2. Méthodes séparatives

Des méthodes spécifiques permettant l'identification d'énantiomères procèdent par la séparation des différents isomères optiques avant leur détection. Parmi celles-ci, les techniques chromatographiques et électrophorétiques sont les plus couramment mises en œuvre. En effet, elles allient à la fois rapidité, résolutivité et sélectivité, qui sont des conditions nécessaires aux analyses chimiques environnementales nécessitant la détermination des paramètres à faible concentration dans des matrices complexes. Elles permettent également un large éventail d'énantioséparation de molécules d'intérêt biologique, pharmaceutique ou phytosanitaire.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, il est imposé de contrôler la quantité de chaque énantiomère. Ces contrôles sont généralement effectués pour chaque étape de la synthèse d'un composé possédant un centre chiral, dans le but de vérifier la pureté/sélectivité de la synthèse. Ainsi, de nombreuses stratégies analytiques pour la séparation de composés chiraux ont notamment été développées par les laboratoires des industries pharmaceutiques.

a) Les techniques électrophorétiques

L'électrophorèse capillaire est simple d'utilisation. Elle permet une grande efficacité de séparation avec des temps d'analyses réduits et une faible consommation d'échantillon et d'électrolyte. Cette technique est également polyvalente puisqu'elle peut être appliquée à une large variété de substances du fait des divers modes pouvant être utilisés [11].

A ce jour, six modes de séparation ont été utilisés avec succès dans la séparation énantiomérique : l'électrophorèse capillaire de zone, l'électrophorèse capillaire sur gel, la chromatographie micellaire électrocinétique, l'isoélectrofocalisation capillaire, l'isotachophorèse capillaire et l'électro-chromatographie capillaire plus récemment développée. Cette dernière se présente sous forme d'une combinaison entre l'électrophorèse capillaire de zone et la chromatographie liquide. Cette technique nécessite l'utilisation de capillaires remplis par des phases stationnaires chirales ou achirales.

L'électrophorèse capillaire consiste en l'ajout au tampon électrophorétique d'un agent de reconnaissance chirale qui permet la différenciation des énantiomères d'un soluté suite à la formation de complexes d'inclusion de stabilité différente. Le principe est différent de la chromatographie en phase liquide où l'on utilise généralement une phase stationnaire chirale et une phase mobile non chirale [12].

L'avantage de l'électrophorèse capillaire est l'emploi de débits très faibles. Il est ainsi possible d'ajouter des additifs assez coûteux, en raison du besoin de quantités très faibles, permettant l'amélioration de la séparation.

L'inconvénient principal est qu'elle ne permet l'injection que de très faibles quantités. Cela suffit généralement pour la résolution des énantiomères d'un composé isolé et donc concentré, mais pas pour un échantillon dans lequel les énantiomères sont à l'état de traces.

b) Les techniques chromatographiques

Les méthodes de chromatographie en phase gazeuse, en phase liquide et plus récemment en phase supercritique reposent sur le fait que les propriétés physico-chimiques de deux énantiomères sont identiques sauf lorsqu'ils sont placés dans un environnement dissymétrique. Celui-ci peut être obtenu avant la colonne chromatographique (méthode 1) ou directement dans la colonne par l'intermédiaire de la phase mobile (méthode 2) ou par la phase stationnaire (méthode 3).

- **Méthode 1** : Cette méthode consiste à faire réagir de façon préalable le mélange racémique avec un réactif optiquement pur de manière à former des diastéréoisomères ; ils ont des propriétés physico-chimiques différentes et peuvent ainsi être séparés à l'aide des phases stationnaires et mobiles classiques. Cette méthode est limitée aux molécules ayant des fonctions réactives (amines, acides, alcools, ...).

- **Méthode 2** : L'ajout d'un réactif de dérivation chirale dans la phase mobile est essentiellement mis en œuvre en chromatographie en phase liquide. En chromatographie en phase gazeuse, la phase mobile possède un pouvoir solvant trop faible [13]. Deux mécanismes de discrimination chirale sont envisageables. La formation de diastéréoisomères labiles peut se faire soit au sein de la phase mobile chirale, soit à la surface de la phase stationnaire après son imprégnation par le réactif chirale. Cette méthode nécessite néanmoins de grandes quantités de réactif chirale, en raison du débit de phase mobile utilisé. De plus, elle est limitée par la détection qui doit être compatible avec la nature du réactif chirale. Les chromatographies d'adsorption, de partage à polarité de phases inversées, d'échange de ligands et de paires d'ions sont principalement utilisées.

- **Méthode 3** : Cette méthode repose sur la formation de complexes diastéréoisomères labiles entre chaque énantiomère et une phase stationnaire chirale : la sélectivité de la séparation chirale est alors directement liée à la différence de stabilité des complexes ainsi formés [14-16].

La méthode 3 est la plus couramment utilisée par les laboratoires d'analyses environnementales [17]. Elle fait appel à l'utilisation de phases stationnaires chirales, constituées de composés chiraux (polysaccharides, cyclodextrines, glycopeptides macrocycliques, protéines, éthers couronnes, ...). De très nombreuses phases sont disponibles.

4.2. COLONNES CHROMATOGRAPHIQUES CHIRALES

Lorsqu'un mélange d'énantiomères (A(R)+A(S)) est élué sur une colonne chargée d'une phase stationnaire chirale, par exemple un polymère muni de carbones asymétriques de configuration S(PC(S), il s'établit alors des complexations réversibles entre chaque énantiomère optique et les fonctions chimiques de cette phase. Les couples A(R)-PC(S) et A(S)-PC(S) s'établissent. La stabilité de chacun d'entre eux n'est pas la même et l'avancement dans la colonne n'est pas identique en raison de vitesses d'éluion différentes. Généralement, la formation des complexes A(R)-PC(S) et A(S)-PC(S) résulte d'interactions diverses (π - π , liaison hydrogène, complexes d'inclusion, encombrement stérique, dipôle-dipôle, ionique).

Les sélecteurs chiraux les plus souvent utilisés sont constitués de cyclodextrines et ses dérivés. Ils permettent la résolution d'un large spectre de polluants chiraux. L'utilisation d'une phase stationnaire chirale à base de cyclodextrines repose sur la formation de complexes d'inclusion. Ceux-ci sont définis comme étant des associations moléculaires entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce.

Les cyclodextrines peuvent donc se comporter comme des molécules « refuges » capables d'inviter dans leur espace interne, de façon réversible, des molécules et donner ainsi des complexes d'inclusion (illustration 17).

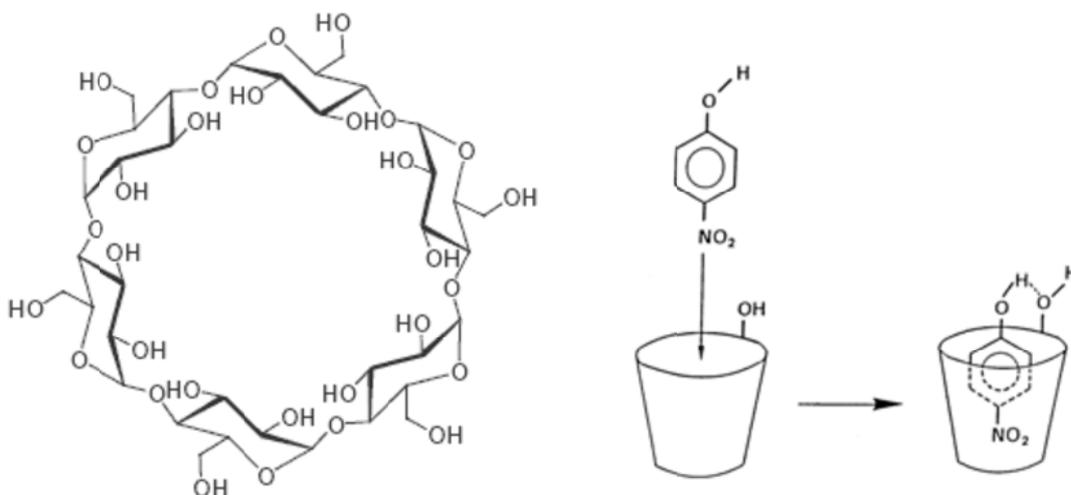


Illustration 17 – Structure de l' α -cyclodextrine et exemple d'un complexe d'inclusion entre le para-nitrophénol et un cyclodextrine.

Actuellement, la chromatographie en phase liquide haute performance représente le système analytique le plus couramment utilisé et le plus approprié pour l'analyse d'une large gamme de polluants chiraux [18, 19]. La chromatographie sur couche mince, la chromatographie en phase supercritique ainsi que la chromatographie en phase gazeuse sont également communément employés par les laboratoires.

a) La chromatographie en phase liquide haute performance

En raison des améliorations des instruments et de la disponibilité de phases stationnaires chirales, les techniques de séparations énantiomériques utilisant la chromatographie en phase liquide se sont considérablement développées durant les trois dernières décennies. Récemment, cette technique a non seulement été utilisée pour la détermination de la pureté optique des énantiomères mais aussi pour la préparation d'étalons énantiopurs.

Actuellement, plus de 100 phases stationnaires chirales sont disponibles dans le commerce [20] et approximativement 90% des séparations énantiomériques sont réalisées en laboratoire par cette technique [21]. C'est une technique plus polyvalente que la chromatographie en phase gazeuse en raison de sa capacité à séparer une grande variété de composés non-volatils. Elle permet la mise en œuvre de méthodes précises et rapides et permet une détection en ligne ainsi que la quantification à la fois en masse et par les propriétés optiques des énantiomères [22, 23]. L'inconvénient principal est que la séparation chirale produit parfois des pics chromatographiques assez larges, particulièrement difficiles à exploiter lors de l'emploi d'un détecteur non spécifique (en UV par exemple).

b) La chromatographie en phase gazeuse

Cette technique compte parmi les premières techniques utilisées pour la séparation énantiomérique. Depuis les années 2 000, les travaux concernant la séparation d'environ 25 000 énantiomères impliquant 8 000 composés chiraux ont déjà été publiés [24].

Cette technique a de nombreux avantages : elle permet d'atteindre des limites de quantifications basses [25, 26] et présente une résolution importante permettant une bonne séparation des contaminants et des impuretés du composé d'intérêt. Elle permet de déterminer précisément la composition énantiomérique des mélanges.

Le coût élevé des colonnes chirales, les temps d'analyse importants, la nécessité de volatiliser les composés et l'instabilité thermique de certains composés représentent les principaux freins de cette technique.

4.3. LE CHALLENGE ANALYTIQUE

Le développement de méthodes pour les composés chiraux est généralement empirique. En effet, il est difficile de prévoir une séparation chirale. Une étape d'expérimentation est donc nécessaire. C'est pour cela que des systèmes de screening sont mis en place : différentes colonnes chirales (4, voire plus) sont évaluées et testées avec différentes phases mobiles. Cela aboutit généralement à un minimum de 20 analyses afin d'espérer obtenir la séparation du couple énantiomérique, voire plus lorsque la molécule possède plusieurs centres chiraux.

Les colonnes chirales sont plus difficiles à produire et sont généralement plus chères que les colonnes classiques (environ 2 000€ pour une colonne analytique Chiralcel® OD contre 500 € en moyenne pour une colonne classique).

Développer son propre système de screening peut donc s'avérer très coûteux. C'est notamment pour cette raison que les principaux fournisseurs de colonnes chromatographiques proposent, moyennant financement, de réaliser ce screening sur demande pour une molécule précise.

Des phénomènes d'interconversion entre énantiomères ont été constatés dans les solvants (méthanol, eau,...) [27], de même que des phénomènes d'épimérisation lors d'analyses en chromatographie en phase liquide [28, 29]. Ces problèmes pouvant rendre difficile une analyse quantitative des composés chiraux.

En plus de la difficulté de la séparation des différentes formes énantiomères, l'obstacle principal est l'absence d'étalons analytiques énantiopurs. En effet, l'identification qualitative, l'ordre d'élution et la détermination quantitative des énantiomères doivent être supportées par la disponibilité d'étalons d'énantiomères purs, ou de mélanges certifiés par le fabricant. Les fournisseurs d'étalons se basent sur le n° CAS et peuvent proposer des composés en mélange d'énantiomères ou en énantiomère pur : par exemple dichlorprop CAS 120-36-5 (énantiomères R et S) et dichlorprop-P CAS 15165-67-0 (énantiomère R).

Cependant à l'heure actuelle, seul un nombre limité de ces étalons est disponible chez les fabricants.

A titre d'exemple, le fabricant Dr. Ehrenstorfer propose également des étalons de certains pesticides optiquement actifs (Illustration 18) dont le ratio de chaque énantiomère est connu ; il s'agit dans certains cas de l'énantiomère quasi pur. La liste est extrêmement réduite au regard du nombre de composés énantiomères existant.

Substances	% énantiomère (+)	% énantiomère (-)
(+)-Bromocyclen	76,9	23,1
(-)-Bromocyclen	25,4	74,7
(+)-cis-Chlordane	75,2	24,8
(-)-cis-Chlordane	15,3	85,8
(+)-trans-Chlordane	96,3	3,7
(-)-trans-Chlordane	0,79	99,2
(+)-Oxychlordane	75,1	25
(-)-Oxychlordane	28,6	71,4
(+)-alpha-HCH	> 99	< 1
(-)-alpha-HCH	< 1	> 99
(+)-Heptachlor	75,6	24,4
(-)-Heptachlor	17,4	82,6
(+)-cis-Heptachlorepoxyde	97,3	2,7
(-)-cis-Heptachlorepoxyde	0,6	99,4
(+)-trans-Heptachlorepoxyde	80,5	19,5
(-)-trans-Heptachlorepoxyde	8,4	91,6

Illustration 18 – Etalons de pesticides optiquement actifs commercialisés par Dr. Ehrenstorfer.

5. Les produits phytosanitaires et leurs isoméries

La majorité des produits phytosanitaires sont achiraux mais il existe un nombre significatif de molécules chirales, qui sont ou ont été commercialisées sous forme de racémique. Les énantiomères de ces pesticides présentent des activités biologiques différentes en raison d'interactions stéréosélectives avec les enzymes, les récepteurs cellulaires ou d'autres molécules biologiques chirales. Il résulte de cela des différences entre 2 énantiomères au niveau i) des vitesses de transformation biologique ou du métabolisme, ii) du bio-transport et de la bio-accumulation et iii) de leur toxicité.

5.1. MISE SUR LE MARCHÉ

Depuis juin 2011, le règlement CE 1107/2009, abrogeant la Directive Cadre Européenne 91/414/CEE du 15 juillet 1991 et la Directive 79/117/CE, établit les règles régissant l'autorisation des produits phytopharmaceutiques présentés sous leur forme commerciale ainsi que la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle de ceux-ci à l'intérieur de la Communauté Européenne. Ce nouveau règlement augmente le niveau de protection sanitaire et environnemental, contribue à une meilleure protection de la production agricole, élargit et consolide le marché unique des produits phytopharmaceutiques. L'Annexe 2 de ce règlement fournit une liste exhaustive de substances actives pouvant être incorporées dans les produits phytopharmaceutiques, lesquels seront évalués au niveau national par chaque état membre. Celle-ci est périodiquement révisée en fonction du programme de réévaluation toxicologique et écotoxicologique des substances actives.

Le règlement CE 1107/2009 précise que la demande d'autorisation doit comporter des informations sur la substance active. Les spécifications définissent le degré de pureté minimal, la teneur maximale en impuretés et la nature de ces dernières et, le cas échéant, la teneur maximale en isomères/diastéréoisomères et en additifs, ainsi que la teneur en impuretés préoccupantes du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental, dans les limites acceptables.

Des substances dont on envisage la substitution peuvent obtenir une autorisation pour une durée de 7 années (contre 10 années pour une substance active autorisée), renouvelable. Un critère pour l'appartenance à cette liste est qu'une substance contienne un pourcentage important d'isomères non actifs.

En 2002, l'INIA [30], un institut accrédité par le Ministère espagnol pour la réalisation de monographies (c'est-à-dire la constitution de dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché) avait souligné le peu d'attention qui était donné aux mélanges isomériques, sachant que les différents isomères peuvent avoir des effets biologiques différents. Il avait alors proposé des modifications à apporter lors de la constitution des dossiers. L'organigramme de la proposition de système d'évaluation des mélanges isomériques est représenté par l'illustration 19.

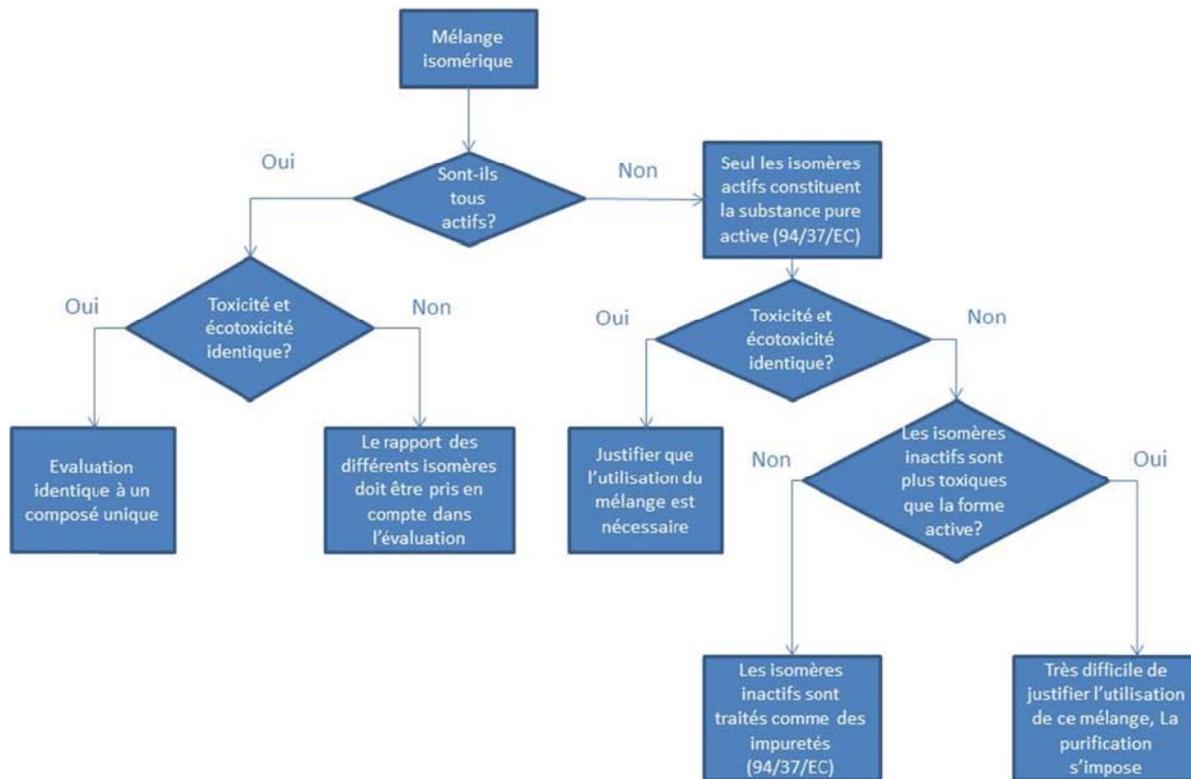


Illustration 19 – Organigramme pour l'évaluation des mélanges isomériques (adapté de Oriol-Magrans et al. [30]).

L'application de ce système d'évaluation nécessiterait de disposer de données provenant d'études réalisées avec des isomères purs. Or, ce type d'étude n'est pas encore spécifiquement imposé dans la législation actuelle. A ce jour, les mélanges d'isomères possédant différentes proportions isomériques ne sont pas considérés comme étant une même substance active. Ils sont évalués comme étant des substances actives différentes.

5.2. COMMERCIALISATION

La plupart des pesticides chiraux sont commercialisés en mélanges racémiques, à l'exception des pyréthroïdes (perméthrine, cyperméthrine, cyhalotrine...), des herbicides acétoanilides (méthalaxyl, benalaxyl, métolachlor) et des herbicides acides arylalcanoïques (dichlorprop, mecoprop, dicofol, fluazifop-butyle ...). Cela dépend de la faisabilité économique (différence du rapport coût de fabrication et efficacité entre le stéréoisomère actif et le mélange racémique) [31].

Dans une récente compilation de données, Ulrich et al. [32] ont dressé l'inventaire des pesticides correspondant à des molécules chirales. Parmi ces molécules, 97 sont des fongicides, 141 des herbicides, *safeneurs* (protecteurs) ou régulateurs de croissance et 149 des insecticides. Certains isomères étant inactifs, les firmes phytopharmaceutiques ont parfois fait le choix de proposer des substances pures en un isomère ou enrichies.

A ce jour, parmi les herbicides chiraux, 13 **herbicides** sont produits au niveau mondial comme composé pur ou enrichi en un stéréoisomère (illustration 20).

Molécule	Statut européen de la substance active (annexe I)	Statut français - formulation
S-carvone (ou d-carvone)	Carvone : inclus jusqu'au 31/7/2018 (données S-carvone incluses)	Pas d'usage autorisé
Dichlorprop-p	Dichlorprop : non inclus Dichlorprop-p : autorisé jusqu'au 31/5/2017	Dichlorprop : pas d'usage autorisé Dichlorprop-p : usage autorisé
Diclofop-p-méthyle	Diclofop : inclus jusqu'au 31/5/2021 (demande d'étude spécifique sur une potentielle dégradation sélective des isomères faite au notifiant)	Diclofop-méthyle: usage autorisé
Dimethenamid- p	Dimethenamid : non inclus Dimethenamid-p : inclus jusqu'au 31/10/2016	Dimethenamid : pas d'usage autorisé Dimethenamid-p : usage autorisé
Fenoxaprop- p	Fenoxaprop : non inclus Fenoxaprop-p : inclus jusqu'au 31/12/2018	Fenoxaprop-ethyl : pas d'usage autorisé Fenoxaprop-p-ethyl : usage autorisé
Flamprop-m	Flamprop : non inclus Flamprop-m : non inclus	Flamprop isopropyl R-(-) isomère : pas d'usage autorisé Flamprop methyl : pas d'usage autorisé
Fluazifop-p	Fluazifop : non inclus Fluazifop-p : inclus jusqu'au 31/12/2021	Fluazifop -butyl : pas d'usage autorisé Fluazifop-p-butyl : usage autorisé Fluazifop-P-acid : pas d'usage autorisé
Glufosinate-p	Glufosinate : inclus jusqu'au 30/9/2017 (données glufosinate-ammonium) Glufosinate-p : non mentionné	Glufosinate ammonium : usage autorisé
Haloxyfop-p (ou Haloxyfop-R)	Haloxyfop : non inclus Haloxyfop-p : inclus jusqu'au 31/12/2010	Haloxyfop : pas d'usage autorisé Haloxyfop-p: pas d'usage autorisé
Mécoprop-p	Mécoprop : inclus jusqu'au 31/1/2017 Mécoprop-p : autorisé jusqu'au 31/1/2017	Mécoprop : usage autorisé Mécoprop-p : usage autorisé et substances actives avec usage autorisé pour certaines des formulations.
S-métolachlore	Métolachlore : non inclus S-métolachlore : inclus jusqu'au 31/7/2017	Métolachlore : pas d'usage autorisé S-métolachlore : usage autorisé
Quizalofop-p	Quizalofop : non inclus Quizalofop-p : inclus jusqu'au 30/11/2019	Quizalofop-éthyle : pas d'usage autorisé Quizalofop-éthyle-p (ou quizalofop-éthyle-D) : usage autorisé Quizalofop-p-tefuryl : pas d'usage autorisé
Uniconazole-p	Uniconazole : non inclus Uniconazole-p : Non listé	Uniconazole-p : pas d'usage autorisé

Illustration 20 : Statut au niveau européen et français des 13 herbicides potentiellement commercialisés sous forme pure ou enrichie en un stéréoisomère.

Au niveau français 7 molécules sous forme enrichie pour un stéréoisomère ont à ce jour des usages autorisés : dichlorprop-p ; diméthénamide-p ; fenoxaprop-p-éthyle ; fluazifop-p-

butyle ; mécoprop-p ; S-métolachlore ; quizalofop-p (illustration 20). Parallèlement, les molécules non enrichies n'ont plus d'usages autorisés à l'exception du mécoprop puisqu'aujourd'hui en France des autorisations existent à la fois pour le mécoprop et pour le mécoprop-p.

Il convient de noter que l'autorisation nationale porte sur le produit formulé et pas nécessairement la substance active seule. Ainsi, certaines molécules ont des usages autorisés pour des formulations spécifiques (généralement sous forme de sels ou d'ester) et peuvent ne pas avoir d'autorisation pour d'autres formulations. Par exemple, le quizalofop-p a des usages autorisés sous forme éthyle et pas sous forme tefuryle. Par ailleurs, au niveau européen, les dossiers d'homologation comportent généralement des informations sur les produits formulés, par exemple «glufosinate ammonium» alors que la nomenclature ISO indique «glufosinate», ce qui peut engendrer une certaine confusion.

D'un point de vue analytique, pour les 7 molécules ayant un usage autorisé en France, les analyses «classiques» de laboratoires ne permettent pas la distinction des énantiomères (voir illustration 22). Le S-métolachlore est enrichi en énantiomères S mais reste un mélange de 4 stéréoisomères qu'il n'est pas possible de différencier par l'analyse HPLC/MS classique. La quantification se fait par rapport à l'étalon que se procure le laboratoire, de même n° CAS qui correspond au mélange 80/20 des énantiomères S/R. Pour les 6 autres molécules qui correspondent à une seule forme énantiomère, de la même façon, l'analyse classique ne permet pas de vérifier l'énantiomère détecté dans l'échantillon ; la quantification se fait par rapport à l'étalon commercialisé de n° CAS correspondant et qui correspond à l'énantiomère pur.

Toutefois, preuve de l'intérêt porté à la discrimination des énantiomères, des méthodes de séparation sont présentées dans la littérature pour certaines substances. A titre d'exemple, Caballo et al. [33] et Maier et al. [34] proposent une méthode permettant la séparation des énantiomères du mecoprop et du dichlorprop par chromatographie liquide et gazeuse, respectivement et Li et al. [35] une méthode permettant de séparer les énantiomères de 9 pesticides dont le fluazifop.

Au niveau mondial, 17 **insecticides** chiraux sont produits comme composé simple ou avec des formulations présentant un enrichissement d'un stéréoisomère [32]. Il s'agit de l'alletrine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la cyphénothrine, la deltaméthrine, le d-limonène, l'endosulfan, le fenvalérate, le fluvalinate, l'hydroprène, le kinoprène, le méthoprène, la perméthrine, la phénothrine, la resméthrine et la tétraméthrine (illustration 21).

Molécule	Statut européen (annexe I)	Statut français
Alletrin	Non inclus	Pas d'usage autorisé
Cyfluthrin	Cyfluthrin : Inclus jusqu'au 31/10/2016 Beta cyfluthrin : inclus jusqu'au 31/10/2016	Cyfluthrin : usage autorisé Beta cyfluthrin : usage autorisé
Cyhalothrin	Cyhalothrin : non inclus Lambda-cyhalothrin : inclus jusqu'au 31/12/2015 Gamma-cyhalothrin : suspendu	Cyhalothrin : pas d'usage autorisé Lambda-cyhalothrin : usage autorisé Gamma-cyhalothrin : pas d'usage autorisé
Cypermethrin	Cyperméthrine : inclus jusqu'au 31/10/2017 Alpha-cyperméthrine : inclus jusqu'au 31/7/2017 Beta-cyperméthrine : suspendu Zeta-cyperméthrine : inclus jusqu'au 30/11/2019	Cypermethrin : usage autorisé Alpha-cypermethrin : usage autorisé Beta-cypermethrin : pas d'usage autorisé Zeta-cypermethrin : usage autorisé
Cyphenothrin	Cyphenothrin : Non inclus	Cyphenothrin : pas d'usage autorisé
Deltaméthrine	Deltaméthrine : inclus jusqu'au 31/10/2013	Deltaméthrine : usage autorisé
D-limonene	d-limonene : non inclus	d-limonene : pas d'usage autorisé
Endosulfan	Endosulfan : non inclus	Endosulfan : pas d'usage autorisé
Fenvalerate	Fenvalerate : non inclus Esfenvalerate : inclus jusqu'au 31/12/2015	Fenvalerate : pas d'usage autorisé Esfenvalerate : usage autorisé
Fluvalinate	Fluvalinate : non inclus Tau-fluvalinate (ratio isomère 1 :1): inclus jusqu'au 31/5/2021	Fluvalinate : pas d'usage autorisé Tau-fluvalinate : usage autorisé
Hydroprene	Hydroprene : non inclus	Hydroprene : pas d'usage autorisé
Kinoprene	Kinoprene : non inclus	Kinoprene : pas d'usage autorisé
Methoprene	Methoprene : non inclus	Methoprene : pas d'usage autorisé
Permethrin	Permethrin : non inclus	Permethrin : pas d'usage autorisé
Phenothrin	Phenothrin : non inclus	Phenothrin : pas d'usage autorisé
Resmethrin	Resmethrin : non inclus	Resmethrin : pas d'usage autorisé
Tetramethrin	Tetramethrin : non inclus	Tetramethrin : pas d'usage autorisé

Illustration 21 : Statut au niveau européen et français des insecticides potentiellement commercialisés sous forme pure ou enrichie en un stéréoisomère.

Au niveau français, 6 molécules ont un usage autorisé avec, dans certains cas, plusieurs enrichissements isomériques (2 par exemple dans le cas de la cyperméthrine) : cyfluthrine ; lambda-cyhalothrine ; cyperméthrine ; deltaméthrine, esfenvalérate ; tau-fluvalinate (illustration 21).

Au niveau de l'analyse en laboratoires, comme pour les herbicides précédents, on ne peut pas identifier les énantiomères de ces composés retrouvés dans les échantillons, ou bien séparer et identifier l'intégralité des diastéréoisomères qui composent les mélanges (voir illustration 22).

Comme pour les herbicides, des méthodes d'analyse chirale ont été développées pour ces produits par la communauté scientifique. Par exemple, Li et al. [36] proposent une technique de séparation des énantiomères du fenvalérate et de la fenpropathrine par méthode de chromatographie en phase liquide. Xu et al. [37] proposent une méthode de séparation des énantiomères de la lambda-cyhalothrine par chromatographie en phase liquide. Tan et al. [38] proposent par chromatographie liquide une méthode pour le fenvalérate et la fenpropathrine et partiellement la séparation cyfluthrine et cyperméthrine. Kuang et al. [39] ont développé une méthode de chromatographie en phase gazeuse pour la cyperméthrine.

Plus de 475 pesticides sont chiraux mais d'autres contaminants le sont également : produits pharmaceutiques, polychlorés biphényles, retardateurs de flamme bromés, muscs synthétiques et leurs produits de dégradation [40-42].

5.3. SURVEILLANCE A CE JOUR EN FRANCE

Le Service d'Administration Nationale des Données et des Référentiels sur l'Eau (SANDRE) a pour mission d'établir et de mettre à disposition le référentiel des données sur l'eau du Système d'information sur l'EAU (SIE). Ce référentiel, composé de spécifications techniques et de listes de codes libres d'utilisation, décrit les modalités d'échange des données sur l'eau à l'échelle de la France.

Une liste de substances chimiques administrée par le SANDRE a été établie. L'examen de celle-ci nous montre que, parmi les 6500 paramètres répertoriés, plus de 150 substances sont des stéréoisomères dont environ 85 sont des composés énantiomères.

Seule une vingtaine de ces paramètres sont précisés sous une forme énantiomère pure (par exemple, dichlorprop-p (forme R) [Sandre 2544], mécoprop-p (forme S) [Sandre 2084]), alors que les autres sont codifiés comme mélange de stéréoisomères non défini (comme fenbuconazole (formes R et S) [Sandre 1906], tau-fluvalinate [Sandre 1193] (formes R et S)).

Parmi cette liste de substances stéréoisomères codifiées par le SANDRE, une soixantaine est retrouvée par les agences de l'eau sur le territoire français (illustration 23) dans les systèmes aquatiques.

Pour cette liste de substances, nous avons indiqué quelles sont les formes (isomères, stéréoisomères ou énantiomères) qui sont analysées lors des analyses classiques dans les laboratoires. L'annexe 1 de ce rapport présente les formules chimiques de ces substances et les détails sur leur isomérisation pour faciliter la compréhension.

Substances	Code Sandre	CAS	Forme stéréochimique	Analyse en laboratoire
1,2-Dichloroéthène	1163	540-59-0	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Les 2 stéréoisomères sont analysables séparément. Le composé est obtenu par la somme des 2.
1,2-cis-dichloroéthylène	1456	156-59-2	1 seul stéréoisomère (forme cis)	Stéréoisomère cis
1,2-trans-dichloroéthylène	1727	156-60-5	1 seul stéréoisomère (forme trans)	Stéréoisomère trans
1,3-Dichloropropène	1487	542-75-6	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Les 2 stéréoisomères sont analysables séparément. Le composé est obtenu par la somme des 2.
Aldicarbe	1102	116-06-3	Mélange des 2 stéréoisomères	Somme des stéréoisomères, sans distinction
Buprofézine	1862	69327-76-0	Seul le stéréoisomère Z existe	Somme des stéréoisomères, sans distinction
Chlorbufame	1336	1967-16-4	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des énantiomères, sans distinction
Chlordane	1132	57-74-9	Mélange de nombreux composés chlorés dont les 2 isomères du chlordane, et d'autres composés	Somme de composés
Chlorfenvinphos	1464	470-90-6	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Somme des 2 stéréoisomères, sans distinction
Cloquintocet-mexyl	2018	99607-70-2	Mélanges de 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Crésol	5275	1319-77-3	Mélange des 3 isomères (o, m, p)	L'analyse séparée des 3 isomères est possible. Le composé est obtenu par la somme des 3.
Crotonaldéhyde	5894	4170-30-3	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Somme des 2 stéréoisomères, sans distinction
Cyfluthrine (ou bêta-cyfluthrine)	1681	68359-37-5	Mélange des 4 paires de diastéréoisomères	Somme des stéréoisomères (sans distinction des énantiomères)
Cyperméthrine	1140	52315-07-8	Mélange des 8 stéréoisomères	Selon la méthode, identification d'un ou plusieurs pics (3 ou 4). Somme des stéréoisomères (sans distinction des énantiomères).
Alpha-cyperméthrine	1812	67375-30-80	Mélange racémique des 2 énantiomères : [1R cis, S] (= S-alpha, 1R, 3R) et [1S cis, R] (= R-alpha, 1S, 3S)	Somme des énantiomères, sans distinction
Zeta-cyperméthrine	7521	97955-44-7	Mélanges de 4 stéréoisomères de la configuration S	Somme des stéréoisomères, sans distinction
Deltaméthrine	1149	52918-63-5	1 seul stéréoisomère : le (1R,3R, α S)	Stéréoisomère (1R,3R, α S)
Depalléthrine	1697	584-79-2	Mélange des 8 stéréoisomères	Somme des stéréoisomères (sans distinction des énantiomères).
Diallate	1156	2303-16-4	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Les 2 stéréoisomères sont analysables séparément. Le composé est obtenu par la somme des 2.
Dichlorprop-p	2544	15165-67-0	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Diclofop-méthyle	1171	51338-27-3	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Diméthénamide	1678	87674-68-8	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction

Diméthénamide-p	5617	163515-14-8	1 seul énantiomère (forme S)	Enantiomère S mais sans vérification possible
Dinocap	5619	39300-45-3	Mélange de 2 isomères de position de 3 composés (soit 6 composés) et leurs énantiomères	Ensemble de pics. Somme des composés (sans distinction des énantiomères).
Endosulfan	1743	115-29-7	Mélange des 2 stéréoisomères (alpha et bêta)	Les 2 stéréoisomères sont analysables séparément. Le composé est obtenu par la somme des 2.
Ethofumesate	1184	26225-79-6	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Famoxadone	2020	131807-57-3	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Fénarimol	1185	60168-88-9	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Fenoxaprop-p-éthyle	5628	71283-80-2	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Fenpropathrine	1188	39515-41-8	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Fenvalérate	1701	51630-58-1	Mélange de 4 stéréoisomères (énantiomères 2 à 2)	Somme des 4 stéréoisomères sans distinction (mais séparation en 2 pics des 2 paires d'énantiomères).
Esfenvalerate	1809	66230-04-4	1 seul énantiomère (aS, 2S)	Enantiomère (aS, 2S), mais sans vérification possible
Fluazifop-p-butyle	1404	79241-46-6	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Flucythrinate	2862	70124-77-5	Mélange de 2 stéréoisomères de forme S	Identification de 2 pics. Le composé est obtenu par la somme des 2
Flurprimidol	2024	56425-91-3	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Flurtamone	2008	96525-23-4	Mélanges de 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Fosthiazate	2744	98886-44-3	Mélanges de 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Glufosinate	1526	51276-47-2	Mélanges de 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Haloxyfop-p-méthyle	1909	72619-32-0	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Heptachlore époxyde	1198	1024-57-3	Mélange des 2 énantiomères de l'isomère cis (ou exo)	La forme cis est analysée. Ses 2 énantiomères ne sont pas séparés. Somme des énantiomères, sans distinction
Hexachlorocyclohexane alpha (alpha-HCH)	1200	319-84-6	1 seul isomère mais possédant 2 énantiomères	Isomère alpha, sans distinction des énantiomères
Hexaconazole	1405	79983-71-4	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Hexythiazox	1876	78587-05-0	Mélange racémique de 2 énantiomères de la configuration trans (4R,5R et 4S,5S)	Somme des énantiomères, sans distinction
Indoxacarbe	5483	173584-44-6	1 seul énantiomère (forme S)	Enantiomère S mais sans vérification possible
Iprovalicarbe	2951	140923-17-7	Mélange des 2 stéréoisomères de configuration S (SS et SR)	Identification de 2 pics. Le composé est obtenu par la somme des 2
Lambda-cyhalothrin	1094	91465-08-6	Mélange de 2 énantiomères (Z-1R-cis S) et (Z-1S-cis R)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction possibles

Lufénuron	2026	103055-07-8	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Mecoprop	1214	93-65-2	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Mécoprop-p	2084	16484-77-8	1 seul énantiomère (forme S)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Méfénoxam (ou Metalaxyl-M)	2987	70630-17-0	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification
Métolachlore	1221	51218-45-2	Mélange racémique des 2 énantiomères S et R, chacun sous ses 2 formes isomères ([aR, 1S] et [aS, 1S]) et ([aR, 1R] et [aS, 1R]), soit 4 isomères	Somme des 4 stéréoisomères, sans distinction
S-métolachlore	2974	87392-12-9	Mélange des 2 énantiomères S et R en proportion (80-100%) et (20-0%), chacun sous ses 2 formes isomères ([aR, 1S] et [aS, 1S]) et ([aR, 1R] et [aS, 1R]), soit 4 isomères	Somme des 4 stéréoisomères, sans distinction
Mévinphos	1226	7786-34-7	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Les 2 stéréoisomères sont analysables séparément. Le composé est obtenu par la somme des 2.
Monocrotophos	1880	6923-22-4	1 seul stéréoisomère (forme E)	Stéréoisomère E (ou trans)

Nonylphénols linéaires	1957	25154-52-3	Mélange des 3 isomères de position (ortho, méta et para)	Somme des 3 isomères
4-nonylphénols ramifiés	1958	84852-15-3	Mélange des isomères de l'alkylphénol à chaîne ramifiée en position para	Somme d'isomères
Nonylphénols mélange (linéaire ou ramifiés)	6598	pas de code	Mélange des 3 isomères de position (o, m, p) du nonylphénol à chaîne linéaire et des isomères du para-nonylphénol à chaîne ramifiées.	Somme d'isomères Somme des paramètres [1957] + [1958]

Nuarimol	1883	63284-71-9	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Ofurace	2027	58810-48-3	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Pentabromo-diphényléther	1921	32534-81-9	Mélange d'isomères (et d'autres polybromodiphényléthers)	Somme des composés, sans distinction
Phosphamidon	1238	13171-21-6	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E, ratio 70/30)	Somme des stéréoisomères
Propaquizafop	1972	111479-05-1	1 seul énantiomère (forme R)	Enantiomère R mais sans vérification possible
Pyréthrine	2062	8003-34-7	Mélange de 6 composés	Les 6 composés sont analysables séparément. La substance est obtenue en faisant la somme.
Quizalofop-p-éthyle	6637	100646-51-3	1 seul énantiomère R	Enantiomère R mais sans vérification possible
Séthoxydime	1808	74051-80-2	Mélange des 2 énantiomères (formes R et S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Tau-fluvalinate	1193	102851-06-9	Mélange des 2 énantiomères de la configuration R (2R, R et 2R,S)	Somme des 2 énantiomères, sans distinction
Téfluthrine	1953	79538-32-2	Mélange racémique de 2 énantiomères de la configuration Z	Somme des 2 énantiomères, sans distinction

Tétrachlorvinphos	1277	22248-79-9	1 seul stéréoisomère (forme Z)	Stéréoisomère Z
Thiofanox	1715	39196-18-4	Mélange des 2 stéréoisomères (formes Z et E)	Somme des 2 stéréoisomères, sans distinction
Tralométhrine	1658	66841-25-6	2 stéréoisomères de la configuration [1R; 3S; alphaS] ([1R, 3S, alphaS, R] et [1R, 3S, alphaS, R])	Obtention de 2 pics. Somme des 2 stéréoisomères.

Illustration 22 – Liste des substances stéréoisomères, codifiées par le SANDRE, et retrouvées par les agences de l'eau dans les systèmes aquatiques.

Certaines de ces molécules sont également présentes parmi la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau de l'Annexe I de la Directive 2013/39/UE modifiant la directive 2000/60/CE et 2008/105/CE, établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau. Ces molécules sont indiquées dans l'illustration 23.

Nom de la substance	Numéro CAS	NQE en moyenne annuelle - Eaux de surface intérieures (µg/L)	NQE en moyenne annuelle - Autres eaux de surface (µg/L)	NQE en concentration maximale admissible - Eaux de surface intérieures (µg/L)	NQE en concentration maximale admissible - Autres eaux de surface (µg/L)
Chlorfenvinphos	470-90-6	0,1	0,1	0,3	0,3
Endosulfan	115-29-7	0,005	0,0005	0,01	0,004
Hexachlorocyclohexane	608-73-1	0,02	0,002	0,04	0,02
Nonyphénols	84852-15-3	0,3	0,3	2	2
Cyperméthrine	52315-07-8	$8 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-5}$
Epoxyde d'heptachlore	1024-57-3	$2 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-8}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-5}$

Illustration 23 – Normes de qualité environnementale de certaines substances stéréoisomères

L'Annexe 5 relative aux polluants spécifiques de l'état écologique et substances pertinentes à surveiller dans le cadre de programme de surveillance de la Circulaire du 29 janvier 2013 relative à l'application de l'arrêté du 25 janvier 2010 modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux, pour les eaux douces de surface (cours d'eau, canaux et plans d'eau), établit diverses listes de substances à surveiller. Parmi celles-ci, certaines substances stéréoisomères sont citées (endosulfan, dichlorprop, dichlorprop-p, mécoprop, chlorfenvinphos, cyproconazole, époxiconazole, méfénoxam, tébuconazole, tétraconazole...), sans distinction de formes stéréoisomères à l'exception du dichlorprop-p.

Ce constat indique clairement un manque de prise en compte des diverses formes des substances énantiomères, au niveau réglementaire, dans la surveillance environnementale des eaux.

5.4. INTERET DE LA DISTINCTION DES ENANTIOMERES

Si la plupart des études sur les énantiomères ont surtout cherché à évaluer la toxicité des différents isomères (à titre d'exemple Yao et al. [43] ont étudié la toxicité chronique et aigue des différents énantiomères du métalaxyl), d'autres types d'études peuvent être

mentionnées. En effet, de nombreuses études visent à caractériser une potentielle dégradation énantiosélective : Müller et Buser [44] par exemple, ont caractérisé la dégradation stéréo et/ou énantiosélective de 5 pesticides (alachlore, acétochlore, diméthénamide, métolachlore et métalaxyl) dans des sols ou des boues de station d'épuration.

Outre, ces aspects de toxicité et de biodégradation énantiosélective, des tentatives ont été réalisées afin de voir dans quelle mesure le ratio isomérique pouvait être utilisé comme traceur de changements de pratiques. Ainsi, Buser et al. [45], ont suivi l'évolution du ratio des différents énantiomères du métolachlore pendant 2 années (1998 et 1999) dans les eaux de deux lacs en Suisse lors du passage métolachlore/S-métolachlore. Si l'impact de changement de substance phytosanitaire sur les concentrations n'a pas été très visible, en revanche, le ratio entre isomères a clairement évolué témoignant du changement de pratiques. Cela sous-entend que la dégradation du métolachlore dans l'environnement n'est pas (ou peu) énantiosélective.

Il est important de considérer et de garder à l'esprit ce point puisque certaines molécules, à l'inverse, ont une dégradation énantiosélective. Ainsi, Buser et al. [46], ont montré que la dégradation du métalaxyl est énantiosélective avec une dégradation de l'énantiomère R (énantiomère actif) plus rapide que celle de l'énantiomère S résultant en un enrichissement en S-métalaxyl lorsqu'un composé racémique est utilisé. Ainsi l'utilisation du métalaxyl-M (97,5% de métalaxyl-R) pourrait avoir un impact environnemental moindre, du fait de la présence en quantité faible de l'énantiomère S plus persistant dans le produit utilisé. En France, la date de dernière utilisation possible du métalaxyl était le 2/11/2004.

Pour le cas du métolachlore, un suivi des eaux de surface au Canada a également été réalisé pendant 2 années (2003-2004) par Kurt-Karakis et al. [47]. Ce suivi a été effectué alors que le métolochlore et le S-métolachlore étaient utilisés. Les ratios S/R sont variables avec les teneurs les plus fortes présentant une signature plus proche du S-métolachlore. Cette étude a été complétée avec des mesures en 2006-2007 alors que le S-métolachlore est le seul utilisé depuis 2006 au Canada [48]. A nouveau, les concentrations les plus élevées ont une signature proche de celle du S-métolachlore, le ratio S/R médian étant légèrement supérieur en 2006-2007 qu'en 2003-2004.

6. Conclusions

Dans les laboratoires d'analyse, la détermination d'une substance dans un échantillon correspond à une demande d'ordre réglementaire le plus souvent, formulée au moyen du nom du composé et du code Sandre pour le domaine de l'Eau. Cette détermination se réalise par comparaison à un étalon commercialisé, référencé par un n° CAS.

Une même substance peut avoir plusieurs n° CAS correspondant à un mélange de composés incluant la substance, à un mélange d'isomères de la substance, à un seul isomère ou stéréoisomère, voire à un seul énantiomère. Il faut donc que la demande exprimée auprès du laboratoire soit très explicite quant à l'identité de la substance à quantifier, et il en est de même pour l'expression du résultat fourni par le laboratoire.

Dans les suivis d'eau de surface et/ou d'eau souterraine effectués dans le cadre de la Directive Cadre sur l'Eau en France, les différents stéréoisomères et énantiomères ne sont pas toujours distingués. Une certaine ambiguïté ou confusion est donc constatée, par exemple dans la base ADES qui compile des données de qualité eau souterraine. Des codes SANDRE sont bien définis pour différents isomères et énantiomères de certaines substances, mais lors de l'analyse, la distinction ne peut pas toujours être faite. Il est donc important que le rapport d'analyse soit précis sur ce qui a réellement été mesuré (concentration totale de l'ensemble des stéréoisomères/énantiomères ou concentration spécifique) pour que la bancarisation des données soit correcte. Il s'agit d'un enjeu majeur puisque la qualité de la bancarisation a un impact sur l'interprétation des données réalisée a posteriori pour suivre par exemple une évolution temporelle de la qualité d'une masse d'eau.

En ce qui concerne les énantiomères, qui présentent des comportements différents dans l'environnement (efficacité, toxicité, taux de métabolisation ou de biodégradation), et dans la mesure où les formulations des produits phytosanitaires évoluent vers l'enrichissement en la forme active, il peut s'avérer nécessaire de pouvoir les caractériser individuellement. Aujourd'hui cette discrimination est faite généralement dans le cadre d'études spécifiques, mais elle serait possible dans le cadre des suivis environnementaux si cela s'avérait pertinent, nonobstant un coût analytique élevé en raison de l'emploi de colonnes chromatographiques chirales et de la spécificité de chaque méthode à une substance particulière. Aujourd'hui, les suivis réalisés à des fins réglementaires ne nécessitent pas cette discrimination et la détermination d'une concentration totale est jugée suffisante.

7. Références

- [1] Shealy F, Opliger C, Montgomery J. Synthesis of D- and L-thalidomide and related studies. *J. Pharma. Sci.* 1968; 57: p.757-764.
- [2] Ockenfels H, Kohler F. The L-isomer as teratogenic principle of N-phthalyl-DL-glutamic acid. *Experientia* 1970; 26(11): p.1236-7.
- [3] Knoche B, Blaschke G. Stereoselectivity of the in vitro metabolism of thalidomide. *Chirality* 1994; 6(4): p.221-224.
- [4] Zhou Y, Li L, Lin K, Zhu XP, Liu WP. Enantiomer separation of triazole fungicides by high-performance liquid chromatography. *Chirality* 2009; 21: p.421-427.
- [5] Kirkiacharian S. Chiralité et médicaments. *Techniques de l'ingénieur* 2005; P3340 : p1-14.
- [6] Leffingwell JC. *Chirality & Bioactivity I: Pharmacology* 2003, Leffingwell Reports, Vol. 3 (No. 1).
- [7] Lewis DL, Garrison AW, Wommack KE, Whittemore A, Steudler P, Melillo J. Influence of environmental changes on degradation of chiral pollutants in soils. *Nature* 1999; 401(6756): p.898-901.
- [8] Hegeman WJM, Laane R. Enantiomeric enrichment of chiral pesticides in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 2002; 173: p.85-116.
- [9] Müller MD, Buser HR. Conversion reaction of various acide herbicides in soil. 1. Enantiomerization and enantioselective degradation of chiral 2-phenoxypropionic acid herbicides. *Environ. Sci. Technol.* 1997; 31(7): p.1953-1959.
- [10] Cabusas MEY. Chiral separations on HPLC Derivatized polysaccharide CSPs: Temperature, Mobile phase and chiral mechanism studies. 1998.
- [11] Varenne A, Descroix S. Recent strategies to improve resolution in capillary electrophoresis-A review. *Anal. Chim. Acta* 2008; 628(1): p.9-23.
- [12] Taverna M, Le Poitier I, Morin P. *Électrophorèse capillaire – Applications. Techniques de l'ingénieur*, 2003.
- [13] Maestas PD, Morrow CJ. A new method for resolving enantiomers by gas chromatography – I. Resolution of some bicyclic alcohols and ketones. *Tetrahedron Letters* 1976; 14: p.1047-1050.
- [14] Lochmüller CH, Souter RW. Chromatographic resolution of enantiomers. Selective review. *J. Chromatogr.* 1975; 113: p.283-302.
- [15] König WA. Gas chromatographic enantiomer separation with modified cyclodextrins. *Chromatographic methods*, Hüthig Verlag, Heidelberg. 1992.
- [16] Pirkle WH, Finn JM, Schreiner JL, Hamper BC. A widely useful chiral stationary phase for the high-performance liquid chromatography separation of enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* 1981; 103: p.3964-3966.

- [17] Imran A, Hassan AE. Chiral Pollutants Distribution, Toxicity and Analysis by Chromatography and Capillary Electrophoresis; John Wiley & Sons, Ltd: 2004.
- [18] Lao W, Gan J. High-performance liquid chromatographic separation of imidazolinone herbicide enantiomers and their methyl derivatives on polysaccharide-coated chiral stationary phases; *J. Chromatogr., A* 2006; 1117(2): p.184-193.
- [19] Liu WP, Lin KD, JY. Separation and aquatic toxicity of enantiomers of the organophosphorus insecticide trichloronate. *Chirality* 2006; 18: p.713-6.
- [20] Wang P, Jiang SR, Liu DH, Jia GF, Wang QX, Wang P, Zhou ZQ. Effect of alcohols and temperature on the direct chiral resolutions of fipronil, isocarbophos and carfentrazone-ethyl. *Biomed. Chromatogr.* 2005; 19(6): p.454-8.
- [21] Ali I, Saleem K, Hussain I, Gaitonde VD, Aboul-Enein HY. Polysaccharides chiral stationary phases in liquid chromatography. *Sep. Purif. Rev.* 2009; 38(2): p.97-147.
- [22] Boehme W, Wagner G, Oehme U. Spectrophotometric and polarimetric detectors in liquid chromatography for the determination of enantiomer ratios in complex mixtures. *Anal. Chem.* 1982; 54(4): p.709-711.
- [23] Purdie N, Swallows KA. Analytical applications of polarimetry, optical rotatory dispersion, and circular dichroism. *Anal. Chem.* 1989; 61(2): p.77A-89A.
- [24] Koppenhoefer B, Graf R, Holzschuh H, Nothdurft A, Trettin U, Piras P, Roussel C. () - Chirbase, a molecular database for the separation of enantiomers by chromatography. *Chromatogr.* 1994; 666(1-2): p.557-563.
- [25] Eljarrat E, Guerra P, Barcelo D. Enantiomeric determination of chiral persistent organic pollutants and their metabolites. *Trends Anal. Chem.* 2008; 27(10): p.847-861.
- [26] Aboul-Enein HY, Ali I. Analysis of the chiral pollutants by chromatography. *Toxicol. Environ. Chem.* 2004; 86(1): p.1-22.
- [27] Li Z, Li Q, Zhang B, Wang W. Characterization of racemization of chiral pesticides in organic solvents and water. *Journal of chromatography. A* 2010; 1217(36): p.5718-23.
- [28] Oi N, Kitahara H, Kira R. Enantiomer separation of pyrethroid insecticides by high-performance liquid chromatography by chiral stationary phases. *J. Chromatogr.* 1990; 515: p.441-450.
- [29] Sevckik J, Lemr K, Stransky Z, Vecera T, Hlavac J. Possible uses of micellar electrokinetic capillary chromatography and high-performance liquid chromatography for the chiral discrimination of some pyrethroids. *Chirality* 1997; 9(2): p.162-166.
- [30] Oriol Magrans J, Alonso-Prados JL, Garcia-Baudin JM. Importance of considering pesticide stereoisomerism—proposal of a scheme to apply Directive 91/414/EEC framework to pesticide active substances manufactured as isomeric mixtures. *Chemosphere* 2002; 49: p.461–469.
- [31] Williams A. *Pesticides Science*, 1996; 46, p.3-9.
- [32] Ulrich EM, Morrison CN, Goldsmith MR, Foreman WT. Chiral pesticides: identification, description, and environmental implications. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2012; 217:p.1-74.

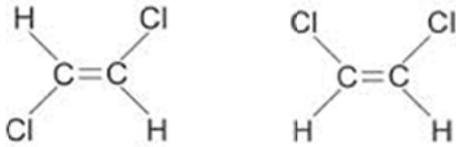
- [33] Caballo C, Sicilia MD, Rubio S. Stereoselective quantitation of mecoprop and dichlorprop in natural waters by supramolecular solvent-based microextraction, chiral liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2013; 761: p.102-108.
- [34] Maier MP, Qiu S, Elsner M. Enantioselective stable isotope analysis (ESIA) of polar herbicides. *Anal Bional Chem* 2013; 405: p.2825-2831.
- [35] Li Y, Dong F, Liu X, Xu J, Han Y, Liang X, Zheng Y. Development of a multi-residue enantiomeric analysis method for 9 pesticides in soil and water by chiral liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Journal of Hazardous materials* 2013; 250-251: p.9-18
- [36] Li Z, Zhang Z, Zhang L, Leng L. Isomer –and enantioselective degradation and chiral stability of fenpropathrin and fenvalerate in soils. *Chemosphere* 2009 ; 76: p.509-516.
- [37] Xu C, Wang J, Liu W, Sheng D, Tu Y, Ma Y. Separation and aquatic toxicity of enantiomers of the pyrethroid insecticide Lambda-cyhalothrin. *Environmental toxicology and chemistry* 2008; 27: p.174-181.
- [38] Tan X, Hou S, Wand M. Enantioselective and diastereoselective separation of synthetic pyrethroid insecticides on a novel chiral stationary phase by high-performance liquid chromatography. *Chirality* 2007; 19: p.574-580.
- [39] Kuang H, Miao H, Hou X, Zhao Y, Shen J, Wu Y. Determination of enantiomeric fractins of cypermethrin and cis-bifenthrin in Chinese teas by GC/ECD. *J. Sci Food Agric* 2010; 90: p.1374-1379.
- [40] Glausch A, Blanch GP, Schurig V. Enantioselective analysis of chiral polychlorinated biphenyls in sediment samples by multidimensional gas chromatography-electron-capture detection after steam distillation-solvent extraction and sulfur removal. *Journal of Chromatography A* 1996; 723(2): p.399-404.
- [41] Vetter W, Recke RVD, Ostrowicz P, Rosenfelder N. Liquid chromatographic enantioseparation of the brominated flame retardant 2,3-dibromopropyl-2,4,6-tribromophenyl ether (DPTE) and enantiomer fractions in seal blubber. *Chemosphere* 2010; 78(2): p.134-138.
- [42] Wang L, McDonald JA, Khan SJ. Enantiomeric analysis of polycyclic musks in water by chiral gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2013; 1303: p.66-75.
- [43] Yao K, Zhu L, Duan Z, Chen Z, Zhu X. Comparison of R-metalaxyl and rec-metalaxyl in acute, chronic, and sublethal effect on aquatic organisms: *Daphnia magna*, *Scenedesmus quadricanda*, and *Danio Rerio*. *Environ. Toxicol.* 2009; 24: p.148-156.
- [44] Müller MD, Buser HR. Environmental behavior of acetamide pesticide stereoisomers 2. Stereo- and énantiosélective degradation in sewage sludge and soil. *Environ. Sci. and Technol.* 1995; 29: p.2031-2037.
- [45] Buser HR, Poiger T, Müller MD. Changed enantiomer composition of metolachlor in surface water following the introduction of the enantiomerically enriched product to the market. *Environ. Sci. Technol.* 2000; 34: p.2690-2696.

- [46] Buser HR, Müller MD, Poiger T, Balmer ME. Environmental behavior of the chiral acetamide pesticide metalaxyl: enantioselective degradation and chiral stability in soil. Environ. Sci. Technol. 2002 ; 36: p.221-226.
- [47] Kurt-Karakus PB, Bidleman TF, Muir DCG, Cagampan SJ, Sverko E, Small JM, Jantunen LM. Chiral current-use herbicides in Ontario Streams. Environ. Sci. Technol. 2008; 42: p.8452-8458.
- [48] Kurt-Karakus PB, Bidleman TF, Muir DGC, Struger J, Sverko E, Cagampan SJ, Small JM, Jantunen LM. Comparison of concentrations and stereoisomer ratios of mecoprop, dichlorprop and metolachlor in Ontario streams, 2006-2007 vs. 2003-2004. Environmental pollution 2010; 158: p.1842-1849.
- [49] Marie-Pierre STRUB – N° CAS du nonylphénol et de l'octylphénol DRC-09-102844-15164D Rapport Aquaref.
- [50] ECHA 2011 Annex 1 Background document to the opinion proposing harmonized classification and labeling at Community level of on indoxacarb and indoxacarb (enantiomeric reaction mass S:R 75:25) ; ECHA/RAC/CLH-O-0000001735-72-01/A1.
- [51] INERIS 2012 Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Pentabromodiphényléthers ; DRC-12-126866-13678A, 43 p. (<http://rsde.ineris.fr/ou> <http://www.ineris.fr/substances/fr/>).

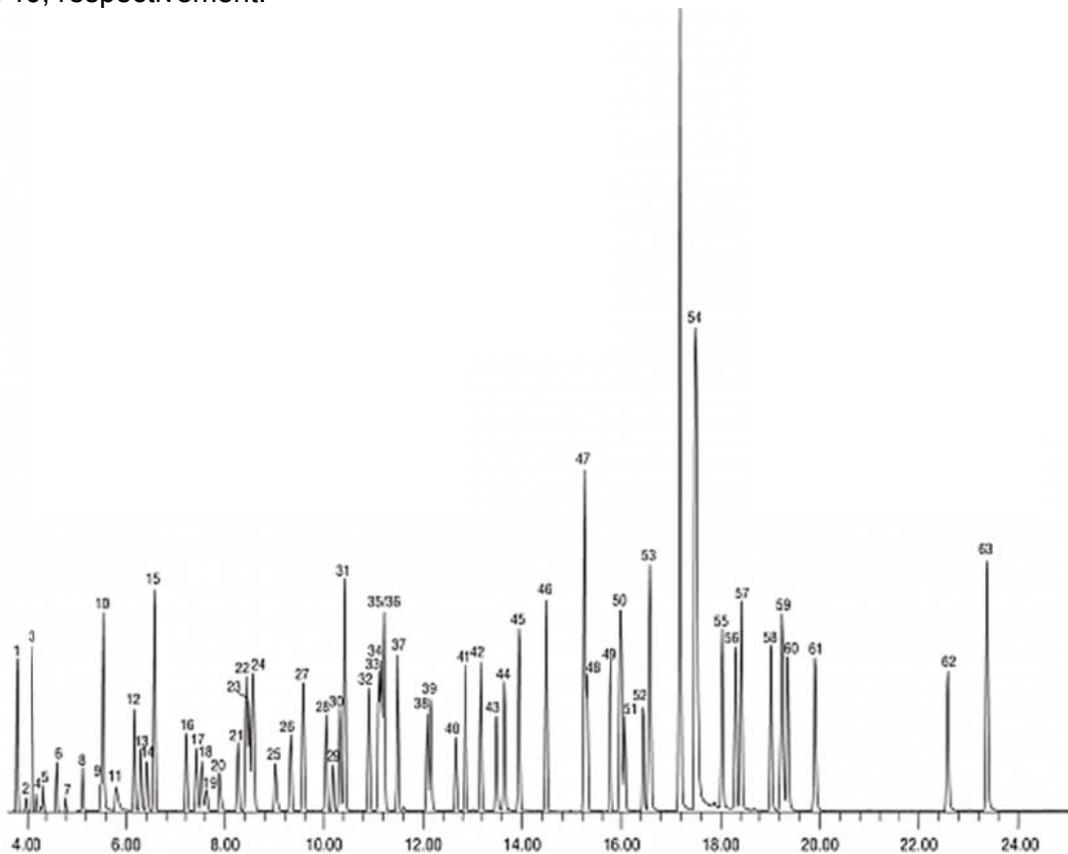
Annexe 1

Structures chimiques des composés de la liste des substances stéréoisomères, codifiées par le SANDRE, et retrouvées par les agences de l'eau dans les systèmes aquatiques (illustration 22)

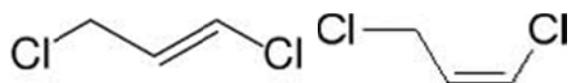
1,2-DICHLOROETHYLENE : il est constitué d'une double liaison C=C et présente donc 2 stéréoisomères : 1,2-trans-dichloroéthylène (ou E) [CAS 156-60-5 ; Sandre 1727] et 1,2-cis-dichloroéthylène (ou Z) [CAS 156-59-2 ; Sandre 1456]. Le 1,2-dichloroéthylène avec le n° CAS 540-59-0 et le code Sandre 1163 correspond au mélange des 2 diastéréoisomères.



Les 2 diastéréoisomères sont analysés séparément : exemple de séparation chromatographique de composés volatils par GC (Volatile Organics TO-15 Volatiles on Rtx®-1, application GC_EV00731 Restek) les pics correspondant au **1,2-cis-dichloroéthylène** et **1,2-trans-dichloroéthylène** sont les n° 21 et 17, respectivement ; les pics correspondant au **1,3-cis-dichloropropène** et **1,3-trans-dichloropropène** sont les n° 38 et 40, respectivement.

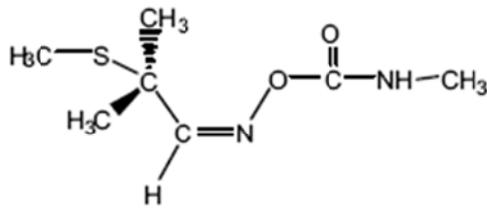


1,3-DICHLOROPROPENE : il est constitué d'une double liaison C=C et présente donc 2 stéréoisomères, E ou trans [CAS 10061-02-6 ; Sandre 1835] et Z ou cis [CAS 10061-01-5 ; Sandre 1834]. Le mélange des 2 stéréoisomères porte le n° CAS 542-75-6 et le code Sandre 1487.

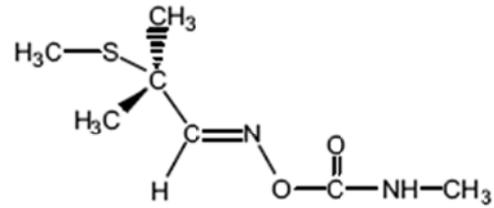


Les stéréoisomères cis et trans du 1,3-dichloropropène sont identifiés séparément : voir 1,2-dichloroéthylène.

ALDICARBE : il présente 2 stéréoisomères du fait de sa double liaison C=N, la configuration anti et la configuration syn. Le produit commercial est un mélange des 2 isomères et porte le n° CAS 116-06-3 et le code Sandre 1102.

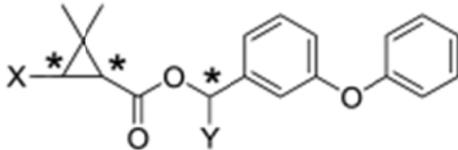


Anti-aldicarb



Syn-aldicarb

ALPHA-CYPERMETHRINE : La cyperméthrine appartient à la famille des pyréthroïdes dont la structure possède 3 carbones asymétriques :



Ce qui conduit à 8 isomères (4 paires de diastéréoisomères) :

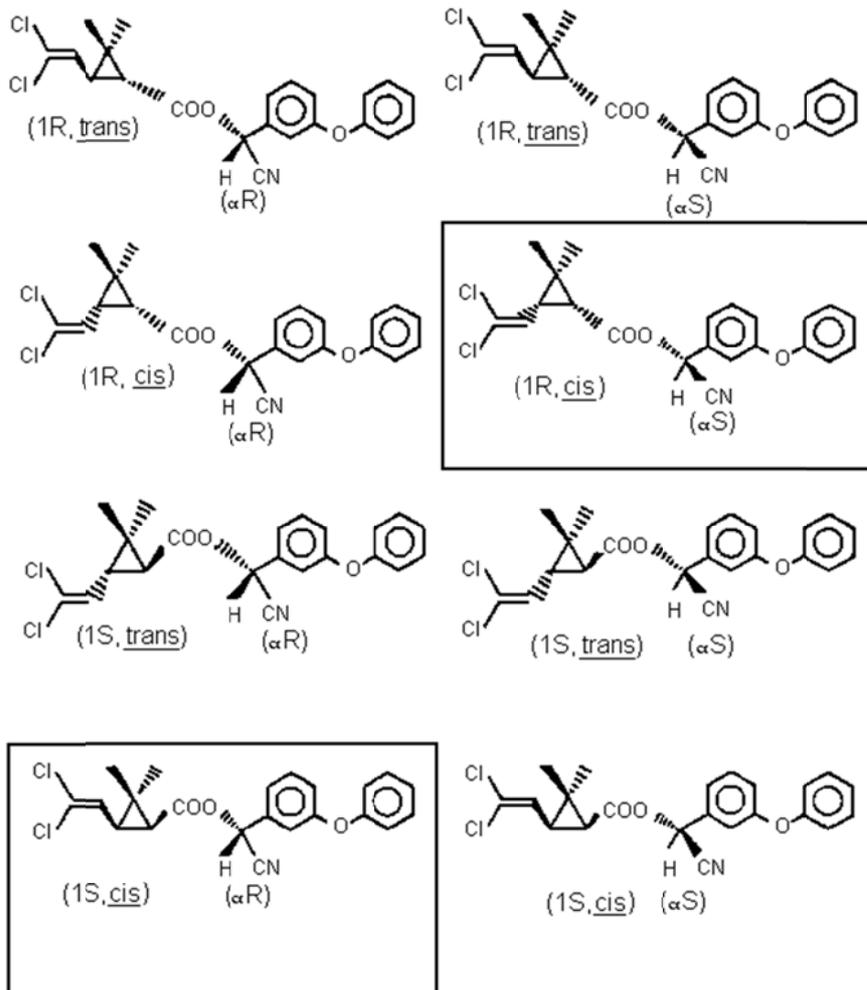
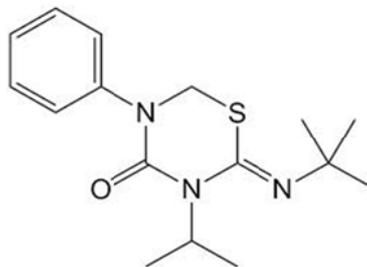


Fig. 1. Chemical structures of eight stereoisomers. Alpha-cypermethrin comprises the two framed structures.

On distingue les 4 mélanges suivants, selon la composition en stéréoisomères :

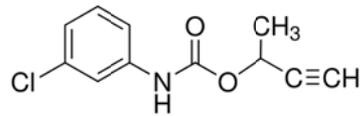
Nom [n°CAS] (code Sandre)	Stéréoisomères
Alpha-cyperméthrine [67375-30-80] (1812)	Mélange racémique des 2 énantiomères: 1R cis, S et 1S cis, R
Thêta-cyperméthrine [71697-59-1] (pas de code)	Mélange racémique des 2 énantiomères : 1S trans, R 1R trans, S
Bêta-cyperméthrine [65731-84-2] (pas de code)	Mélange des 2 paires d'énantiomères 1S cis, R et 1R cis, S 1S trans, R et 1S trans, S Le ratio des isomères cis/trans est de 2/3.
Zêta-cyperméthrine [52315-07-8] (7521)	Mélanges des 4 stéréoisomères de forme S 1S cis, S 1R cis, S 1S trans, S 1R trans, S
Cyperméthrine [52315-07-8] (1140)	Mélange des 8 stéréoisomères : 1R cis, R = 14% 1S cis, S = 14% 1S cis, R = 11% 1R cis, S = 11% 1R trans, R = 14% 1S trans, S = 14% 1S trans, R = 11% 1R trans, S = 11%

BUPROFEZINE : 2 configurations sont possibles en raison de la double liaison C=N. Le nom et son n° CAS [69327-76-0] se réfèrent à l'origine au mélange des 2 formes. Cependant il a été déterminé en 2008 que seul l'isomère Z existe ; le même nom et le même n° CAS ont été conservés pour ce seul stéréoisomère :



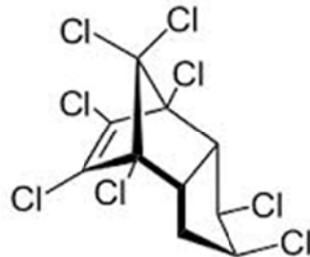
La fiche Sandre (code 1862) ne mentionne aucune précision ; elle indique qu'il s'agit d'une « substance chimique de formule brute C₁₆H₂₃N₃OS utilisée comme insecticide et acaricide ».

CHLORBUFAM : du fait de son carbone asymétrique, il présente 2 énantiomères, R et S. Le n° CAS [1967-16-4] et le code Sandre 1336 correspondent au mélange racémique des 2 formes.

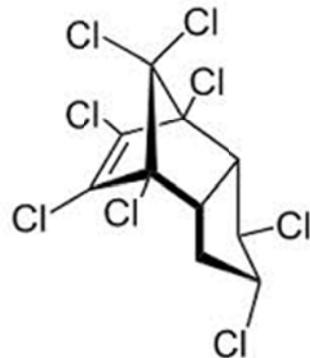


CHLORDANE : il se présente sous 2 isomères

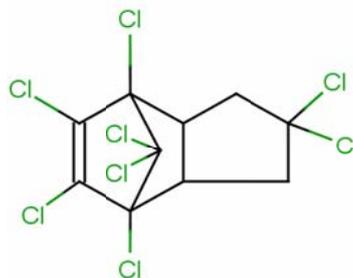
- l'alpha-chlordane ou cis-chlordane avec le n° CAS [5103-71-09] et le code Sandre 7010



- le bêta-chlordane ou trans-chlordane avec le n° CAS [5103-74-2] et le code Sandre 1757



On trouve également le synonyme gamma-chlordane pour le trans-chlordane, mais pour éviter les confusions, ce nom doit être réservé à une autre molécule, qui porte le n° CAS [5566-34-7], le code Sandre 1758 et qui a la structure suivante (les 2 atomes de chlore du cycle à 5 carbones sont sur le même carbone) :

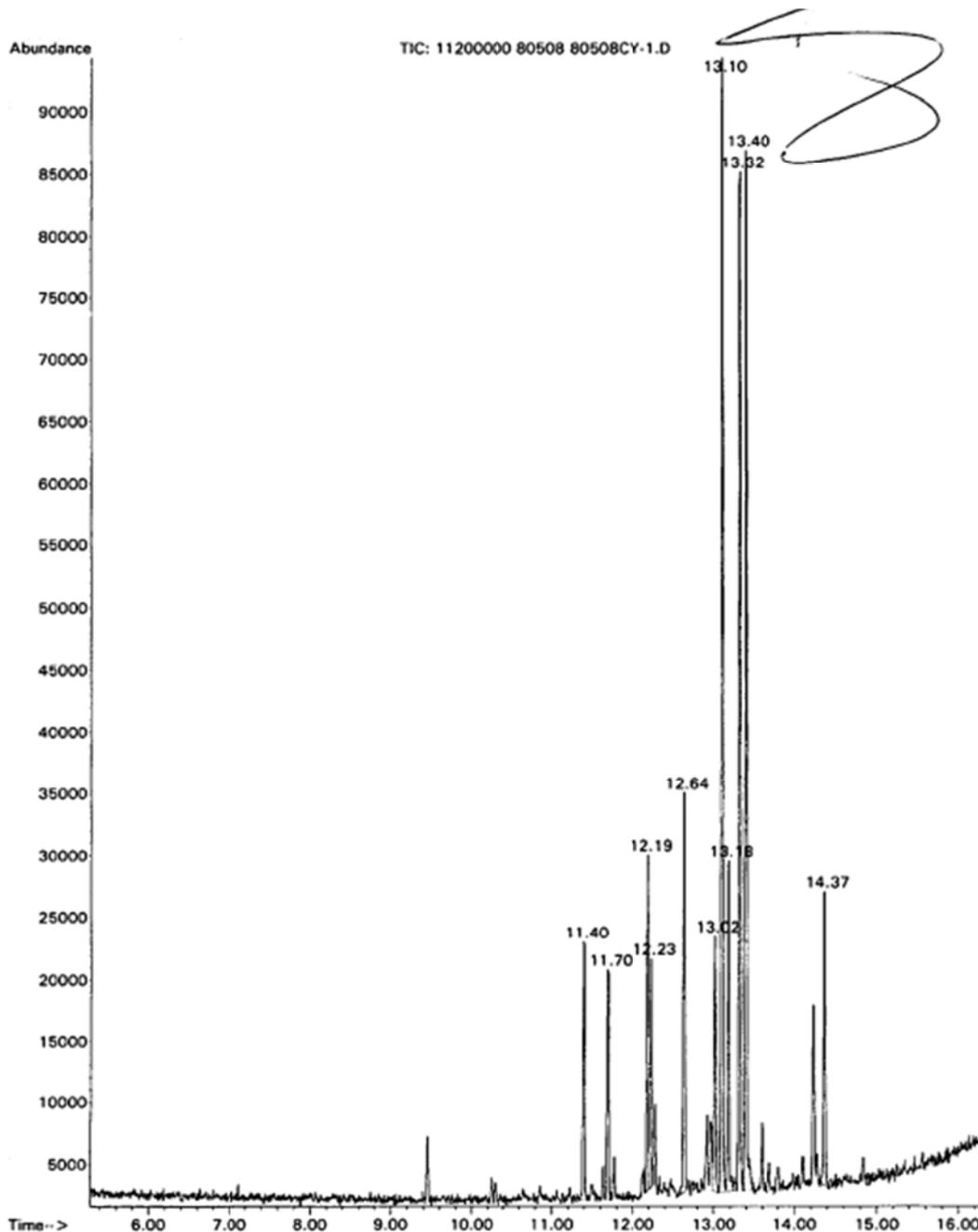


Le chlordane sous le n° CAS [57-74-9] et le code Sandre 1132 correspond à un mélange des isomères du chlordane, avec d'autres organochlorés et de nombreux autres composés.

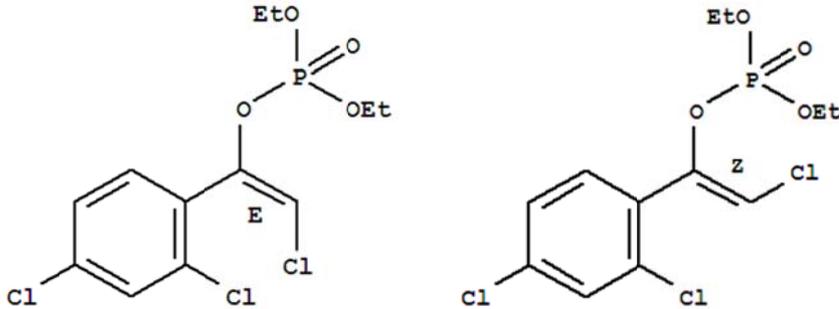
Le chlordane technique sous le n° CAS [12789-03-6] est un mélange d'au moins 26 composés organochlorés (dont l'heptachlore) avec une quantité plus faible de cis-chlordane et trans-chlordane (19 et 24% environ, respectivement). Il ne possède pas de code Sandre.

Dans les laboratoires d'analyse, on peut quantifier séparément le cis-chlordane et le trans-chlordane, lorsque l'on dispose des étalons purs. Un exemple de chromatogramme est donné avec le diallate, dans lequel on peut distinguer les 2 pics de cis-chlordane et du trans-chlordane.

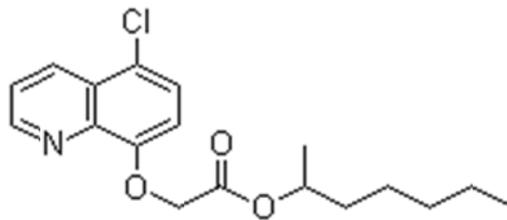
Cependant l'étalon correspondant au n° CAS [57-74-9] est un mélange de composé et la quantification se fait en intégrant l'ensemble des pics (exemple de séparation obtenue par GC/MS transmise dans le certificat de l'étalon Dr. Ehrenstorfer, CIL Cluzeau) :



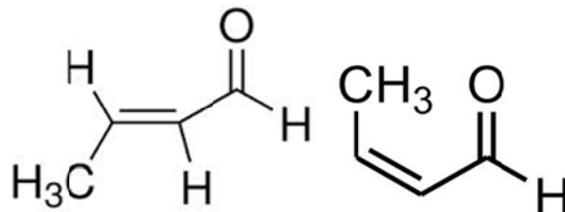
CHLORFENVINPHOS : en raison de sa double liaison C=C, il se présente sous 2 stéréoisomères, trans-chlorfenvinphos (ou E) avec le n° CAS [18708-87-6] et cis-chlorfenvinphos (ou Z) avec le n° CAS [18708-87-7] ; ces stéréoisomères n'ont pas de code Sandre. Le chlorfenvinphos sous le n° CAS [470-90-6] et le code Sandre 1464 correspond au mélange des 2 stéréoisomères.



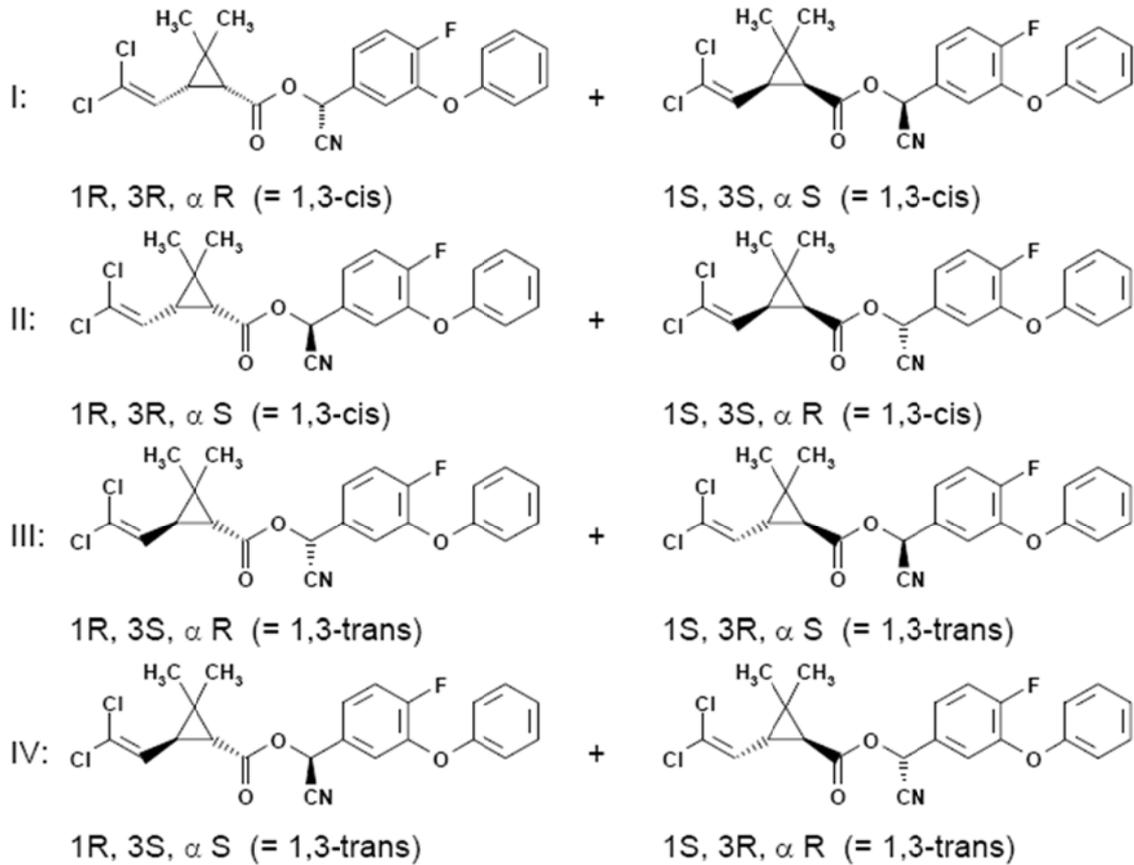
CLOQUINTOCET-MEXYL : il possède un carbone asymétrique, ce qui génère 2 énantiomères. Le n° CAS 99607-70-2 (code Sandre 2018) correspond au mélange des 2.



CROTONALDEHYDE (ou 2-buténal) : il se présente sous 2 configurations du fait de la double liaison, trans-2-buténal (ou E) sous le n° CAS [123-73-9] et cis-2-buténal (ou Z) sous le n° CAS [15798-64-8]. Le crotonaldéhyde sous le n° CAS [4170-30-3] et le code Sandre 5894 correspond au mélange des 2 stéréoisomères.



CYFLUTHRINE : c'est un composé de la famille des pyréthroïdes qui possède 3 carbones asymétriques, ce qui génère 4 paires de stéréoisomères avec chacune 2 énantiomères, soit 8 configurations :



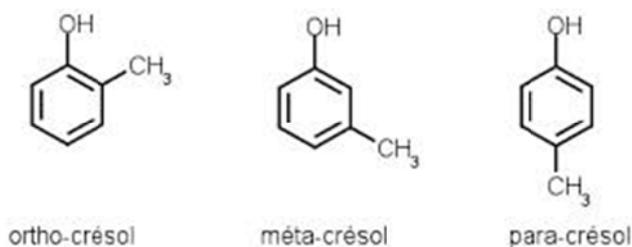
Les 4 paires de diastéréoisomères ont chacune un n° CAS :

- Diastéréoisomère I : 86560-92-1
- Diastéréoisomère II : 86560-93-2
- Diastéréoisomère III : 86560-94-3
- Diastéréoisomère IV : 86560-95-4

La cyfluthrine ou bêta-cyfluthrine (n° CAS 68359-37-5 ; code Sandre 1681) est un mélange des 4 paires de diastéréoisomères (I, II, III et IV) avec une prédominance des paires II (30 à 40%) et IV (57 à 67%) ; les paires I et III étant en très faible proportion (< 5 %).

CYPERMETHRINE : voir alpha-cyperméthrine

CRESOL : le crésol (ou méthylphénol) se présente sous la forme de 3 isomères, selon que le groupe méthyle est en position 2, 3 ou 4 :

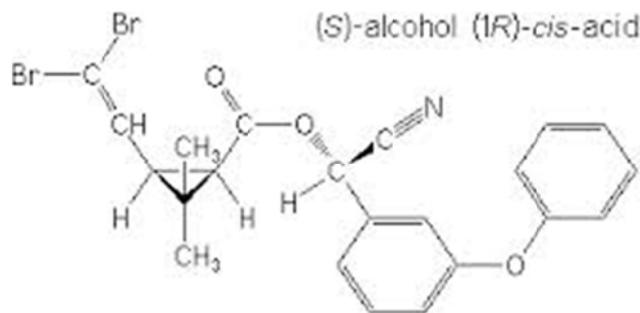


Chaque isomère possède un n° CAS et un code Sandre (4-méthylphénol 1638 ; 3-méthylphénol 1639 ; 2-méthylphénol 1640). Le mélange des 3 isomères porte le n° CAS [1319-77-3] et le code Sandre 5275, sous le nom de crésol.

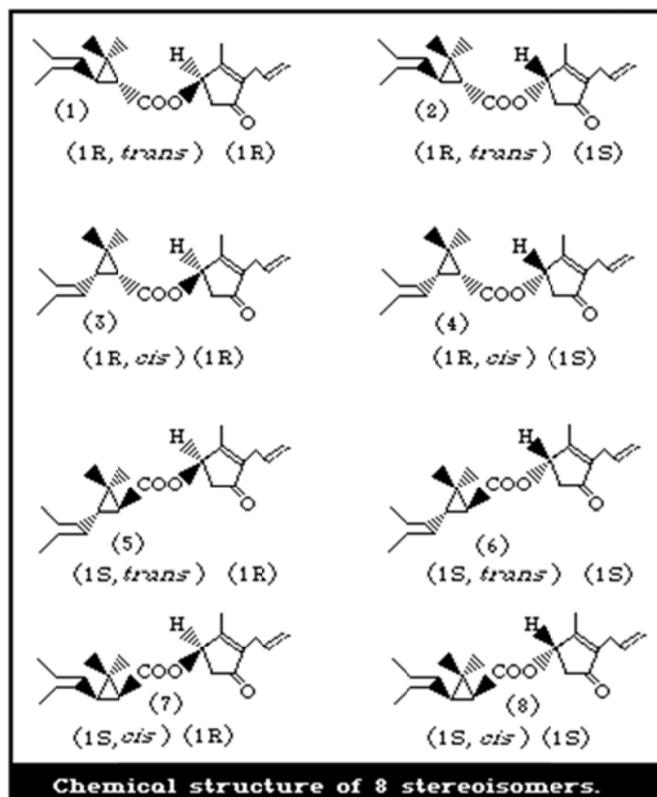
DELTAMETHRINE c'est un composé de la famille des pyréthroïdes qui possède 4 paires de stéréoisomères avec chacune 2 énantiomères (voir cyfluthrine).

Seuls 2 isomères présentent une activité insecticide : (1R,3R, α S) et (1R,3S, α S).

La deltaméthrine de n° CAS [52918-63-5] et code Sandre 1149 correspond à l'isomère (1R,3R, α S) :



DEPALLETHRINE ou alléthrine : cette molécule contient 2 carbones asymétriques et une double liaison. Elle se présente sous 8 stéréoisomères, 4 en conformation trans [1R, trans;1R], [1R, trans;1S], [1S, trans;1R], [1S, trans;1S] et 4 en conformation cis [1S, cis;1R], [1S, cis;1S], [1R, cis;1R]-, [1R, cis;1S] :



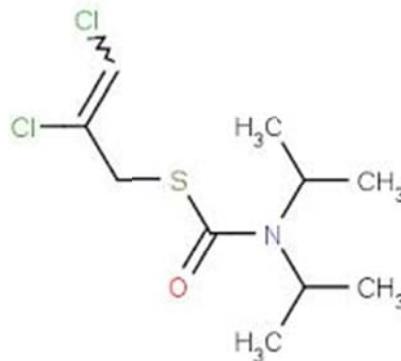
Les formes biologiquement les plus actives sont l'isomère [1R, trans;1S] puis l'isomère [1R, cis;1S].

Selon la composition stéréochimique des mélanges on distingue l'alléthrine (ou allétrine I ou depalléthrine), la d-alléthrine, la bioalléthrine, l'esbiothrine, la S-bioalléthrine :

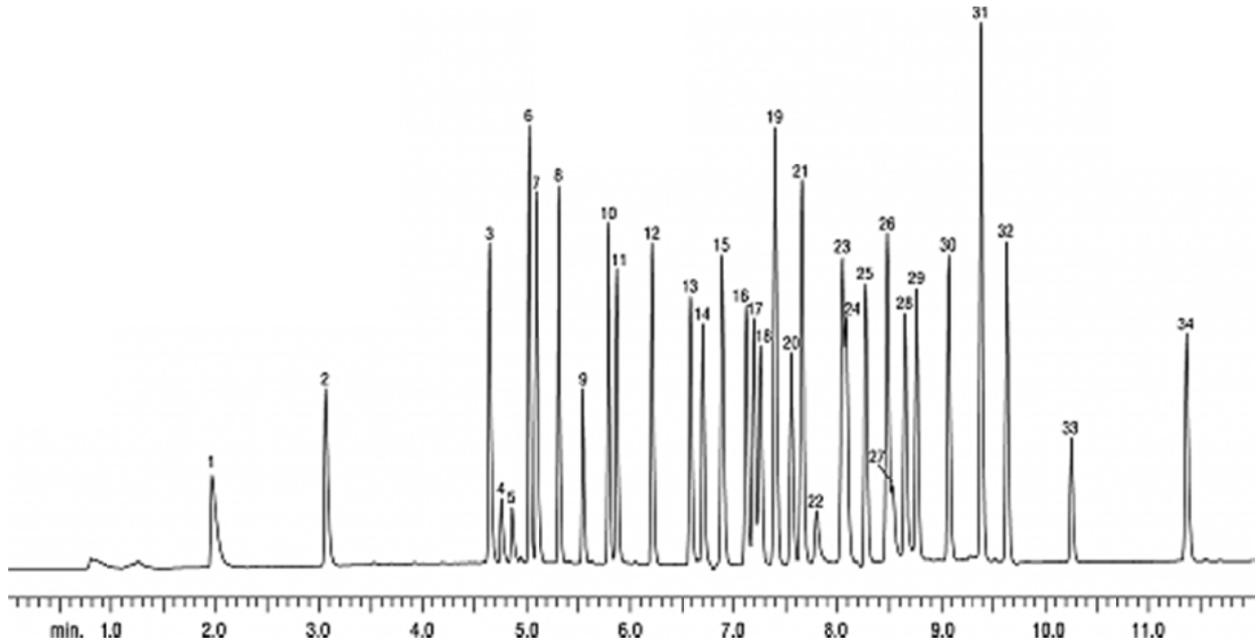
Nom [n°CAS] (code Sandre)	Composition	Synonymes
Alléthrine ou depalléthrine [584-79-2] (1697)	Mélange des 8 isomères, le ratio n'est pas défini	Pallethrin, Pynamin, Allycinerin
d-Alléthrine [42534-61-2] (pas de code)	Mélange des 4 isomères [1R, trans;1R] et [1R, trans;1S] et [1R, cis;1R] et [1R, cis;1S] avec le ratio (1)/(2)/(3)/(4) = 4/4/1/1	d-cis, trans-Allethrin
Bioalléthrine [584-79-2] (pas de code)	Mélange des 2 isomères [1R, trans;1R] et [1R, trans;1S] avec le ratio (1) et (2) = 1/1	d-trans-allethrin, trans-allethrin
Bioalléthrine S-cyclopentenyl isomère [28434-00-6]	Mélange des 2 isomères [1R, trans;1R] et [1R, trans;1S] avec le ratio (1)/(2) = 1/3	Sinbioallethrin, Esbiothrin
S-Bioalléthrine [28434-00-6] (5706)	1 seul isomère : [1R, trans;1S] (2)	Esbiol

DIALLATE : en raison de sa double liaison C=C, le diallate se présente sous 2 stéréoisomères, la forme cis-diallate (ou Z) qui a le n° CAS [17708-57-6] et la forme trans-diallate (ou E) qui a le n° CAS [17708-58-6].

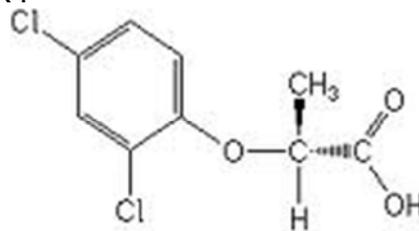
Le diallate sous le n° CAS [2303-16-4] et le code Sandre 1156 est le mélange des deux isomères.



Lors de l'analyse, on peut quantifier ces 2 stéréoisomères séparément : exemple de séparation chromatographique des cis et trans-**diallate** (pics n° 4 et 5, respectivement), des **endosulfan** I et II (n° 18 et 26, respectivement) des trans et cis-**chlordanes** (n° 16 et 17, respectivement) par CG/ECD sur une colonne Rtx®-XLB, 30 m, 0.32 mm ID, 0.50 µm (Organochlorine Pesticides U.S. EPA Method 8081A, Application Restek)

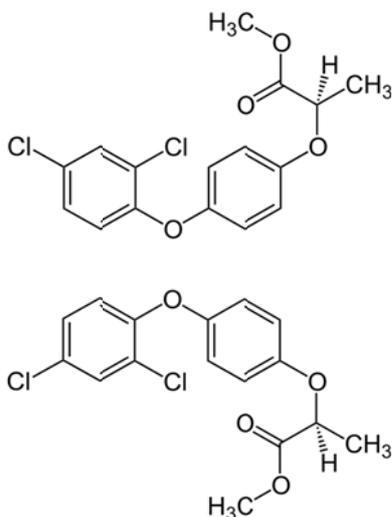


DICHLORPROP : la présence du carbone asymétrique conduit à 2 énantiomères. Le dichlorprop-p [n° CAS 15165-67-0 ; code Sandre 2544] est l'isomère dextrogyre du dichlorprop, de configuration R :



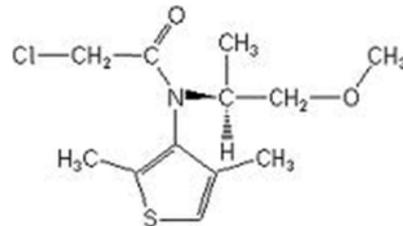
Le mélange racémique des 2 énantiomères porte le nom de dichlorprop, le n° CAS [120-36-5] et le code Sandre 1169.

DICLOFOP-METHYLE [CAS 51338-27-3 ; code Sandre 1171] : il s'agit des 2 formes énantiomères de la molécule R (en haut) et S (en bas), du fait de la présence du carbone asymétrique :

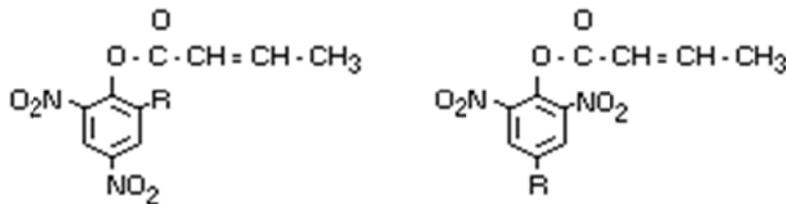


DIMETHENAMIDE : il possède un carbone asymétrique et donc 2 énantiomères. Le mélange racémique des formes R et S sous le nom de diméthénamide, porte le n° CAS [87674-68-8] et le code Sandre 1678.

DIMETHENAMIDE-P (code Sandre 5617) : c'est la forme S du diméthénamide, qui est responsable de l'activité herbicide ; elle porte le n° CAS [163515-14-8] :



DINOCAP [CAS 39300-45-3 ; code Sandre 5619] : c'est un mélange de six dinitro-octylphenyl crotonates (DNOPC), dont trois avec les fonctions nitro en position 2 et 4 (2,4-DNOPC) et trois avec les fonctions nitro en position 2 et 6 (2,6-DNOPC). Le groupement octyle (chaîne de 8 atomes de carbones) est en position 2 sur le 2,4-DNOPC et en position 4 sur le 2,6-DNOPC. Ce groupement octyle est sous plusieurs configurations : 1-méthylheptyle, 1-éthylhexyle et 1-propylpentyle.



where R is $\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ in I and IV

or $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ in II and V

or $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ in III and VI

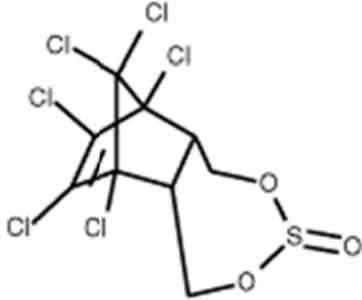
On a donc un mélange de 6 composés distincts, qui peuvent être séparés lors de l'analyse :

- I : 2,6-dinitro-4-(1-méthylheptyl) phényl crotonate
- II : 2,6-dinitro-4-(1-éthylhexyle) phényl crotonate
- III : 2,6-dinitro-4-(1-propylpentyle) phényl crotonate
- IV : 2,4-dinitro-6-(1-méthylheptyl) phényl crotonate
- V : 2,4-dinitro-6-(1-éthylhexyle) phényl crotonate
- VI : 2,4-dinitro-6-(1-propylpentyle) phényl crotonate

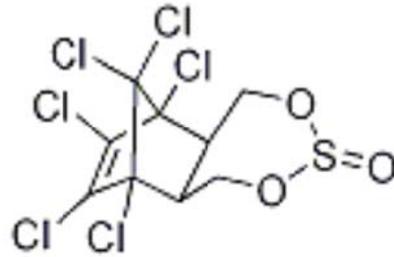
Le groupement octyle présente un carbone asymétrique ce qui génère en plus des énantiomères R et S pour chacun des 6 isomères. La double liaison du groupe commun $\text{OCOCH}=\text{C}_2\text{H}_5$ est systématiquement en position trans (ce qui limite le nombre d'isomères).

Les isomères du 2,6-DNOPC (I, II et III) sont regroupés sous le nom de Dinocap 4 (en lien avec la position du groupe octyle) et les isomères du 2,4-DNOPC (IV, V et VI) sous le nom de Dinocap 6. Il n'y a pas de n° CAS attribué à ces regroupements.

ENDOSULFAN : l'endosulfan [CAS 115-29-7 ; code Sandre 1743] est le mélange des 2 stéréoisomères possibles, alpha- endosulfan (ou endosulfan I) [CAS 959-98-8 ; code Sandre 1178] et le bêta-endosulfan (ou endosulfan II) [CAS 33213-65-9 ; code Sandre 1179], dans les proportions $\alpha/\beta = 70/30$.



alpha endosulfan (Sandre 1178)

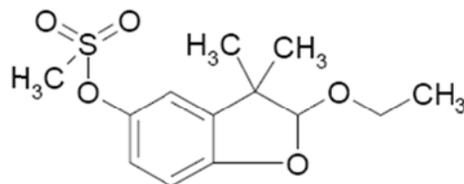


bêta endosulfan (Sandre 1179)

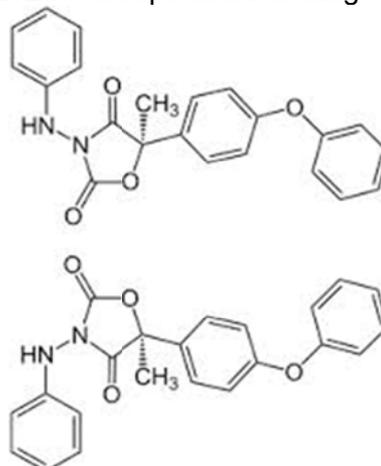
Les deux stéréoisomères s'analysent séparément. Un exemple de chromatogramme est donné avec le diallate.

ESFENVALERATE [CAS 66230-04-4 ; Sandre 1701] : voir fenvalérate.

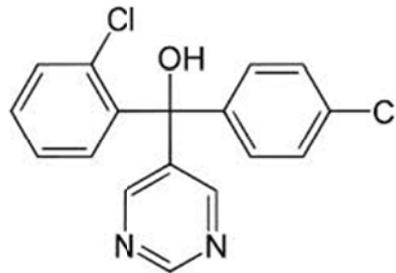
ETHOFUMESATE : il présente 2 énantiomères du fait de son carbone asymétrique. Le n° CAS 26225-79-6 (code Sandre 1184) correspond au mélange des 2 énantiomères.



FAMOXADONE : il présente 2 énantiomères du fait de son carbone asymétrique. Le n° CAS [131807-57-3] et code Sandre 2020 correspond au mélange des 2 énantiomères :

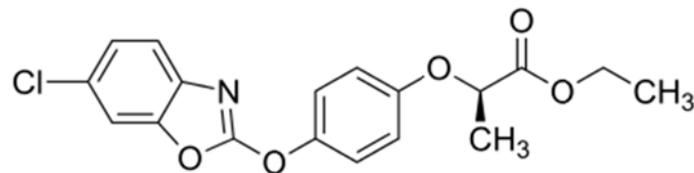


FENARIMOL présente 2 énantiomères du fait de son carbone asymétrique. Le n° CAS [60168-88-9] et code Sandre 1185 correspond au mélange des 2 énantiomères :

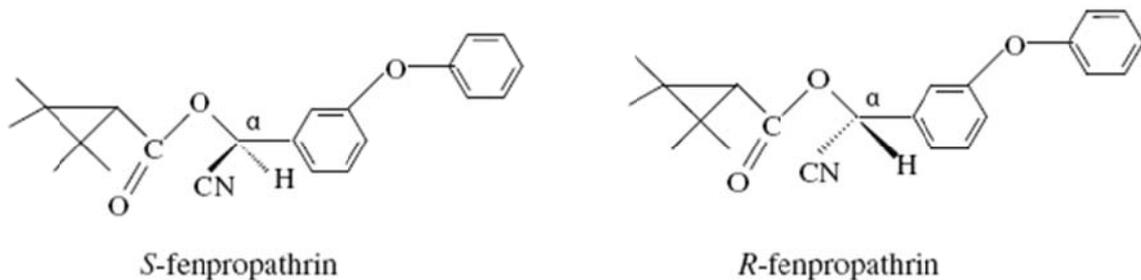


FENOXAPROP-ETHYLE : existence de 2 énantiomères, R et S, du fait du carbone asymétrique. Le mélange racémique des 2 formes porte le n° CAS 66441-23-4 et le code Sandre 5628.

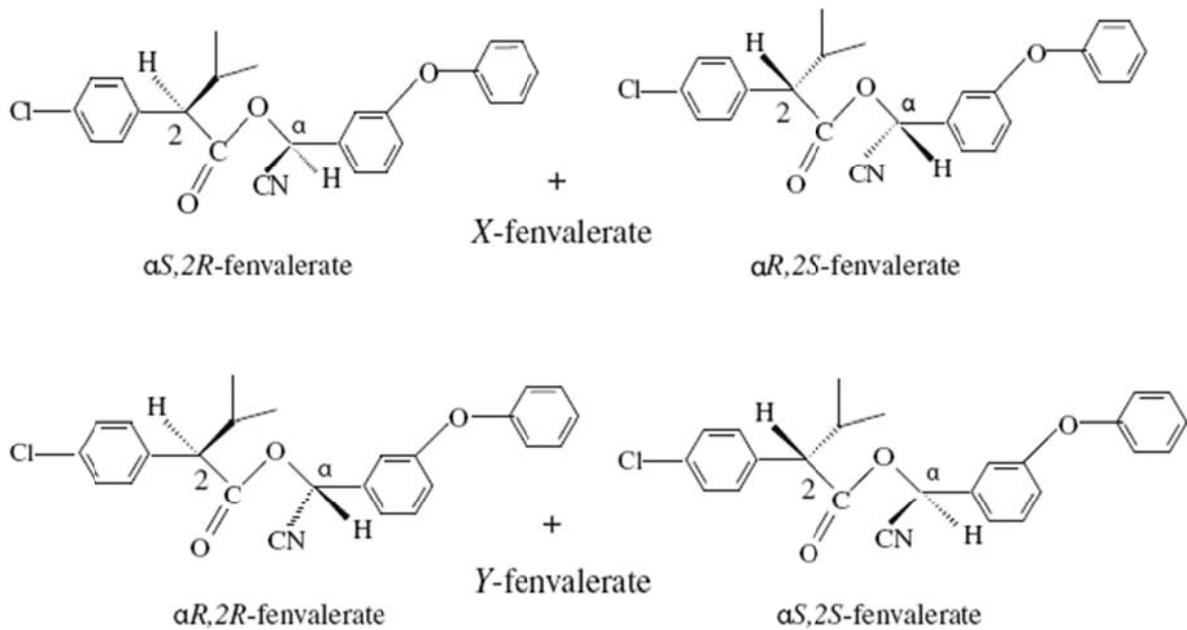
L'énantiomère dextrogyre (forme R) porte le nom de **Fenoxaprop-p-éthyle** sous le n° CAS 71283-80-2 et le code Sandre 5628 :



FENPROPATHRINE [CAS 39515-41-8 ; Sandre 1188] correspond au mélange des 2 énantiomères existant du fait de son carbone asymétrique. L'activité insecticide repose presque entièrement sur l'énantiomère S.



FENVALERATE : il possède 2 atomes de carbone asymétrique, ce qui génère 4 stéréoisomères : (aS,2R), (aR,2S), (aR,2R), et (aS,2S). Ces 4 stéréoisomères se regroupent en 2 paires d'énantiomères, la paire nommée X-fenvalérate (isomères aS,2R et aR,2S) et la paire nommée Y-fenvalérate (isomères aR,2R et aS,2S).



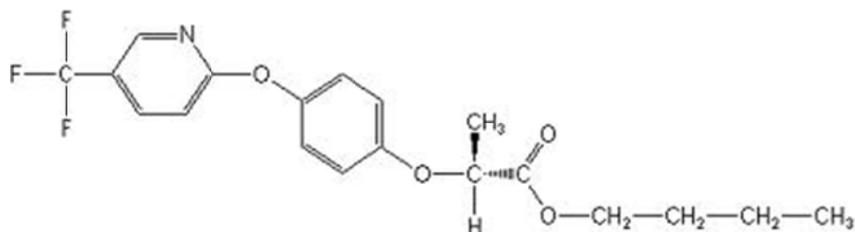
L'activité insecticide est portée par la forme (aS,2S).

On distingue :

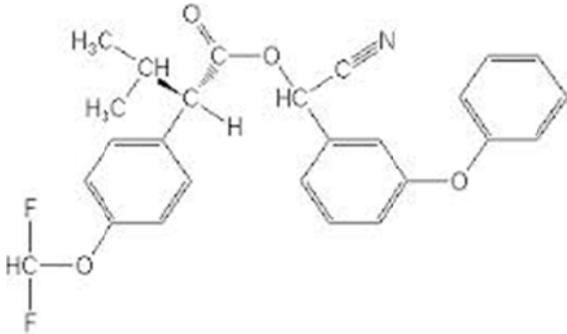
- Fenvalérate [CAS 51630-58-1 ; Sandre 1701] qui est le mélange des 4 stéréoisomères ; il est composé de 22% de l'isomère (aS,2S), et d'un ratio Y(SS,RR) /X(SR,RS) de 45/55 ;
- Fenvalérate-β [CAS 66267-77-4 ; Sandre 6607] qui est le stéréoisomère (aR, 2S) ;
- **Esfenvalérate** [CAS 66230-04-4 ; Sandre 1809] qui est le stéréoisomère (aS,2S).

On peut séparer le X-fenvalérate et le Y-fenvalérate dans des conditions chromatographiques classiques (non chirales) par HPLC/UV.

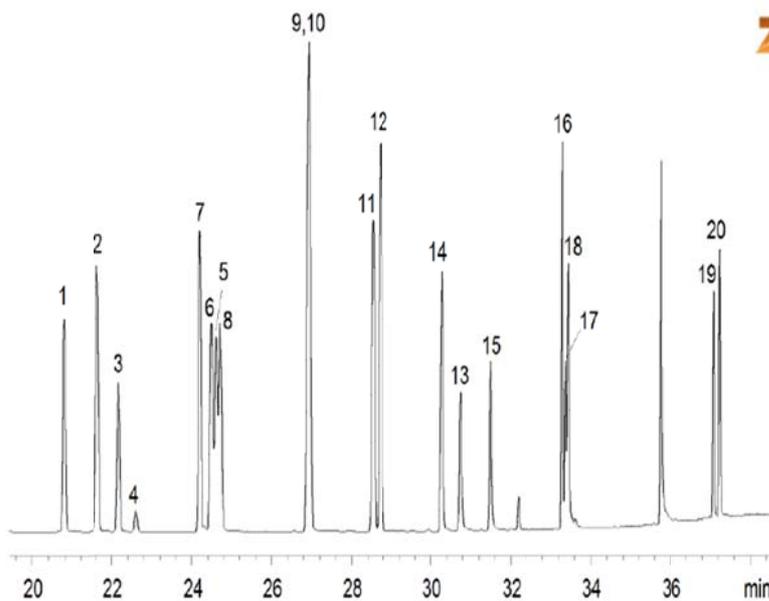
FLUAZIFOP-P-BUTYLE : le fluazifop-butyle [CAS 69806-50-4 ; Sandre 1825] possède 2 énantiomères du fait de son carbone asymétrique. Le fluazifop-p-butyle [CAS 79241-46-6 ; Sandre 1404] est l'isomère R :



FLUCYTHRINATE (ou Fluorocythrine) = il possède 2 atomes de carbone asymétriques, ce qui génère 4 stéréoisomères possibles. Le flucythrinate [CAS 70124-77-5 ; Sandre 2862] correspond aux 2 stéréoisomères ayant le carbone portant le groupe difluorométhoxyphényle en configuration S (le carbone portant le groupe cyano pouvant être en configuration R ou S) :



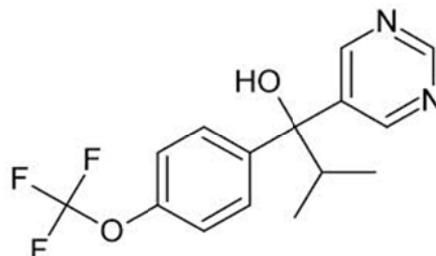
Lors de l'analyse du flucythrinate, on peut distinguer les 2 pics correspondant chacun à un stéréoisomère (pics 19 et 20) : exemple de chromatogramme obtenu en GC/MS sur une colonne Zebron ZB-Multiresidue (Application 17573 Phenomenex)



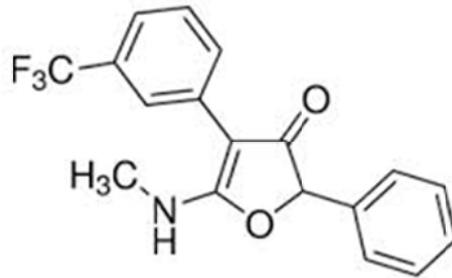
ANALYTES:

- 1 Ethalfuralin
- 2 2,3,5,6-Tetrachloroaniline
- 3 Di-allate (isomer 1)
- 4 Di-allate (isomer 2)
- 5 Simazine
- 6 Atrazine
- 7 Tefluthrin
- 8 Chlordene
- 9 Dimethachlor
- 10 Heptachlor
- 11 Pentachlorothioanisole
- 12 Dacthal (DCPA)
- 13 Pyrifenox (isomer 1)
- 14 Fipronil
- 15 Pyrifenox (isomer 2)
- 16 Nitrofen
- 17 Etaconazole (isomer 1)
- 18 Etaconazole (isomer 2)
- 19 Flucythrinate (isomer 1)
- 20 Flucythrinate (isomer 2)

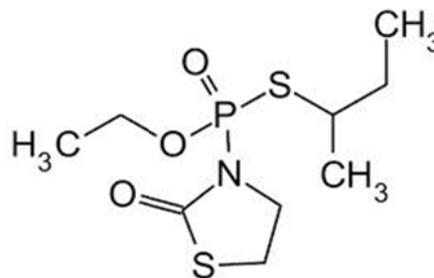
FLURPRIMIDOL [CAS 56425-91-3 ; Sandre 2024] : il correspond au mélange des 2 énantiomères possibles du fait de son carbone asymétrique.



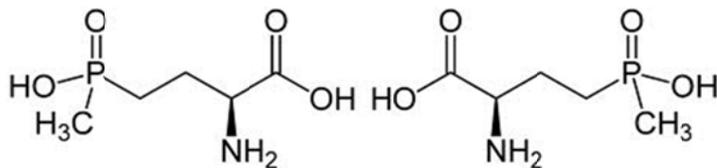
FLURTAMONE [CAS 96525-23-4 ; Sandre 2008]: il correspond au mélange des 2 énantiomères possibles du fait de son carbone asymétrique.



FOSTHIAZATE [CAS 98886-44-3 ; Sandre 2744] il correspond au mélange des 2 énantiomères possibles du fait de son carbone asymétrique.

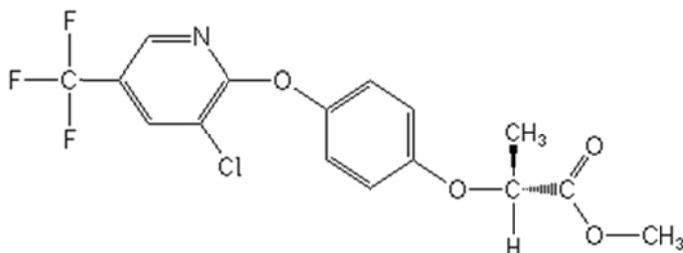


GLUFOSINATE : en raison de son carbone asymétrique on distingue 2 énantiomères, R [CAS 73679-07-9] et S [CAS 35597-44-5]. L'énantiomère S est appelé glufosinate-p. Les 2 énantiomères n'ont pas de code Sandre.



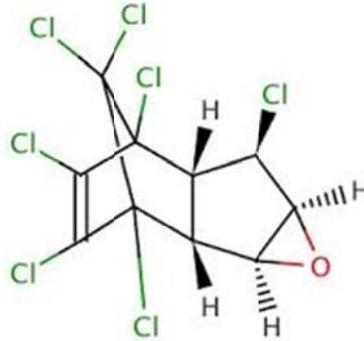
Le glufosinate [CAS 51276-47-2 ; Sandre 1526] correspond au mélange des 2 énantiomères.

HALOXYFOP-P-METHYLE (ou haloxyfop-R-méthyle) [CAS 72619-32-0 ; Sandre 1909] : c'est l'énantiomère R des 2 formes possibles de l'haloxyfop-méthyle [CAS 69806-34-4 ; pas de code Sandre].

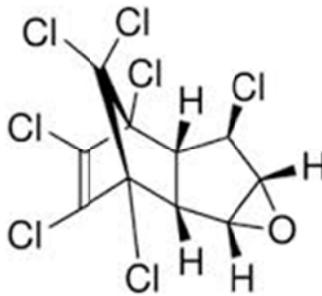


HEPTACHLORE EPOXYDE : il existe 2 configurations possibles, exo et endo. Chacune de ces formes est active optiquement et possèdent 2 énantiomères, en raison du carbone asymétrique (portant un chlore).

Les 2 énantiomères ((+) et (-)) de la forme exo se regroupent sous le nom cis-heptachlore-époxyde (ou isomère B) avec le n° CAS 1024-57-3 et le code Sandre 1748. Cette forme exo est la plus stable des 2 :

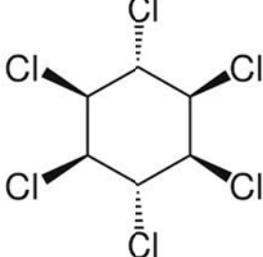
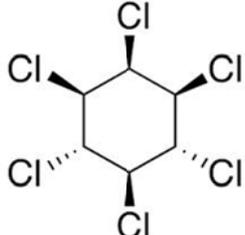
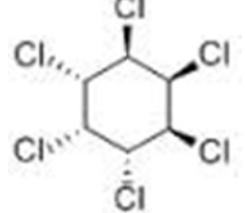
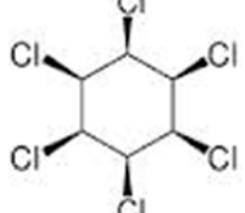
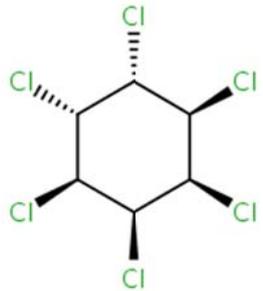
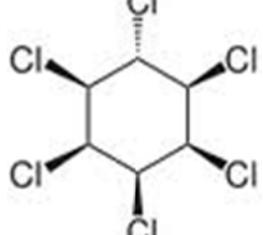


Les 2 énantiomères de la forme endo se regroupent sous le nom trans-heptachlore-époxyde (ou isomère A) sous le n° CAS 28044-83-9 et le code Sandre 1749 :

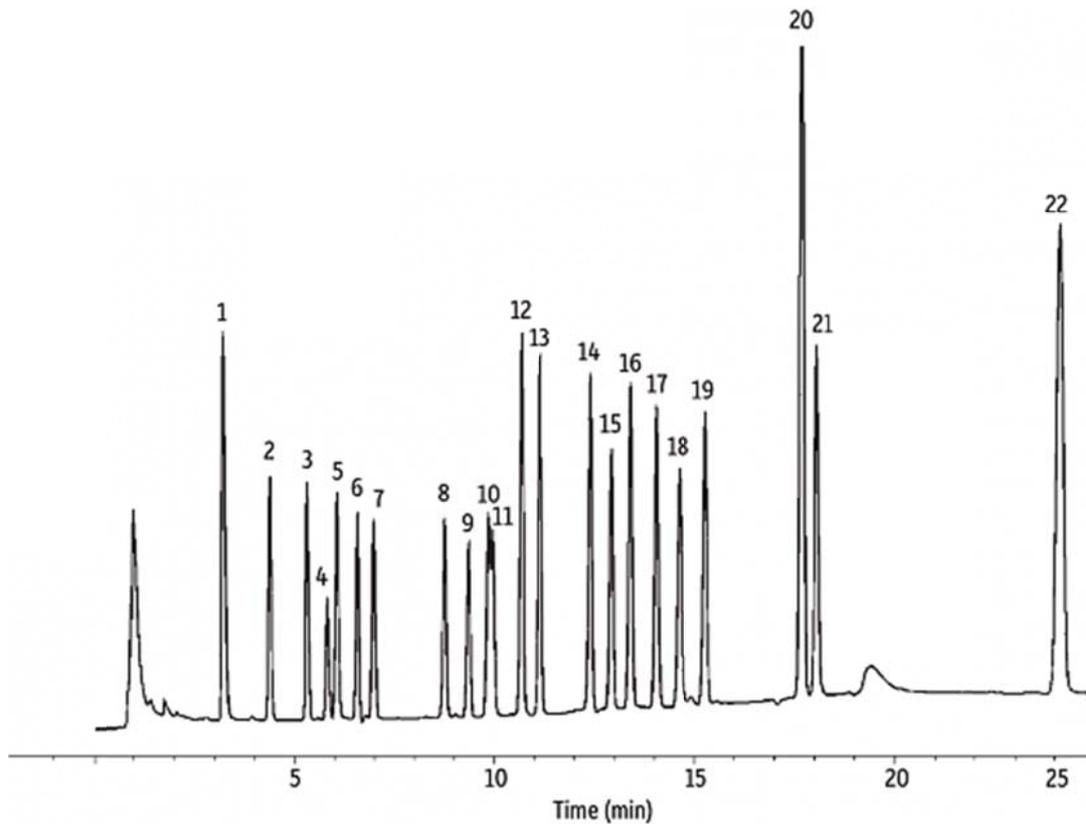


HEXACHLOROCYCLOHEXANE : il existe 8 isomères possibles de l'hexachlorocyclohexane selon l'orientation spatiale des atomes de chlore. Les isomères principaux sont l'alpha, le bêta, le gamma, le delta et l'épsilon.

Nom	n° CAS (Sandre)	Formule développée
<p>α-HCH</p> <p>alpha-hexachlorocyclohexane</p>	<p>319-84-6 (1200)</p>	
<p>β-HCH</p> <p>bêta-hexachlorocyclohexane</p>	<p>319-85-7 (1201)</p>	

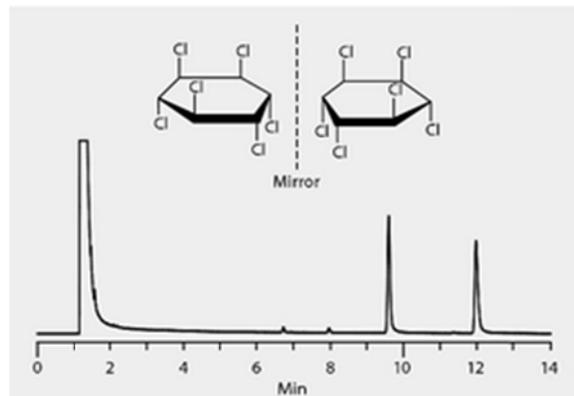
<p>γ-HCH gamma-hexachlorocyclohexane, ou Lindane</p>	<p>58-89-9 (1203)</p>	
<p>δ-HCH delta-hexachlorocyclohexane</p>	<p>319-86-8 (1202)</p>	
<p>ϵ-HCH epsilon-hexachlorocyclohexane</p>	<p>6108-10-7 (2046)</p>	
<p>ζ-HCH zêta-hexachlorocyclohexane</p>	<p>6108-11-8 (pas de code)</p>	
<p>η-HCH êta-hexachlorocyclohexane</p>	<p>6108-12-9 (pas de code)</p>	
<p>θ-HCH thêta-hexachlorocyclohexane</p>	<p>6108-13-0 (pas de code)</p>	

Les isomères principaux (alpha, bêta, gamma, delta, epsilon) s'analysent séparément par chromatographie gazeuse ; exemple de chromatogramme (Organochlorine Pesticides by U.S. EPA Method 8081 on Rtx®-50, application GC EV00410 Restek) :



Pics	
1.	2,4,5,6-Tetrachloro- m-xylene (SS)
2.	α -HCH
3.	γ -HCH
4.	β -HCH
5.	Heptachlor
6.	δ -HCH
7.	Aldrin
8.	Heptachlor epoxide
9.	trans-Chlordane*
10.	cis-Chlordane*
11.	Endosulfan I
12.	4,4'-DDE
13.	Dieldrin
14.	Endrin
15.	4,4'-DDD
16.	Endosulfan II
17.	4,4'-DDT
18.	Endrin aldehyde
19.	Endosulfan sulfate
20.	Methoxychlor
21.	Endrin ketone
22.	Decachlorobiphenyl

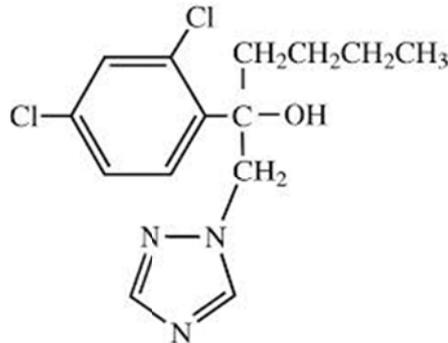
L'alpha-hexachlorocyclohexane a la particularité de posséder 2 énantiomères (lévogyre et dextrogyre) :



On peut les séparer par chromatographie en phase gazeuse (GC), avec une colonne chirale (Astec® CHIRALDEX® G-DP, application Sigma-Aldrich) exemple ci-dessous, ou bien avec

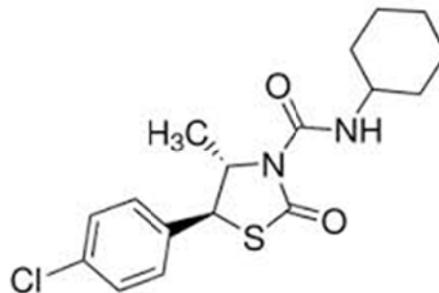
des colonnes classiques mais chromatographie en phase gazeuse deux dimensions (2 colonnes, GCxGC) et couplé à la spectrométrie de masse haute résolution (MSTOF) avec d'autres molécules.

HEXACONAZOLE [CAS 79983-71-4 ; Sandre 1405] : il correspond au mélange des 2 énantiomères possibles du fait de son carbone asymétrique.



HEXYTHIAZOX : cette molécule possède 2 atomes de carbone asymétrique et donc 4 stéréoisomères possibles. La forme qui possède l'activité acaricide est la configuration trans pour la structure thiazolidinone (position 4 et 5 du cycle comprenant le N et le S).

L'hexythiazox [CAS 78587-05-0 ; Sandre 1876] est le mélange racémique des 2 énantiomères (4*R*,5*R*) et (4*S*,5*S*).

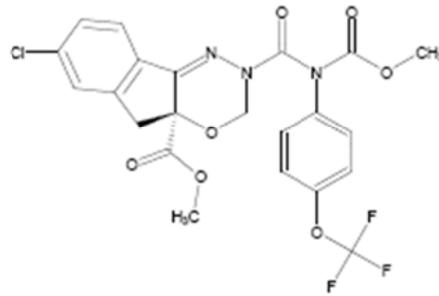


INDOXACARBE : cette molécule possède 2 énantiomères en raison de son carbone asymétrique. La forme S qui possède l'action herbicide porte le n° CAS 173584-44-6. La forme R porte le n° CAS 185608-75-7.

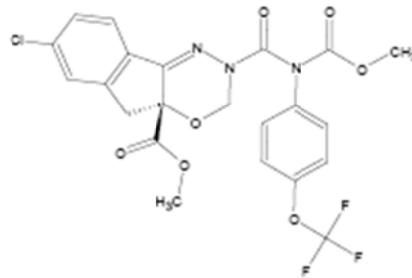
Le nom indoxacarbe de code Sandre 5483 se réfère à la forme active S [CAS 173584-44-6].

On peut rencontrer le n° CAS 144171-61-9 qui est un mélange technique des 2 énantiomères en proportion S/R de 3/1, aussi appelé DPX-MP062, mais ce n° CAS ne doit plus être utilisé (référence 50).

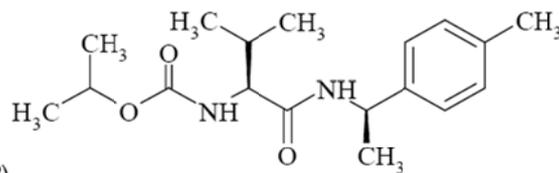
S-enantiomer 173584-44-6 (S)



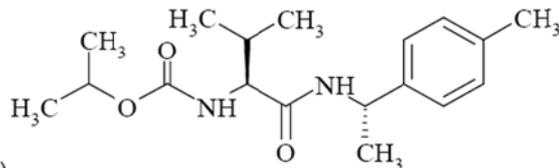
R-enantiomer 185608-75-7 (R)



IPROVALICARB : il possède 2 carbones asymétriques, générant 4 stéréoisomères possibles. Le n° CAS 140923-17-7 (code Sandre 2951) correspond au mélange de 2 diastéréoisomères avec le groupement CH_3CHCH_3 en configuration S : (S,R) et (S,S). Le ratio des 2 n'est pas défini.



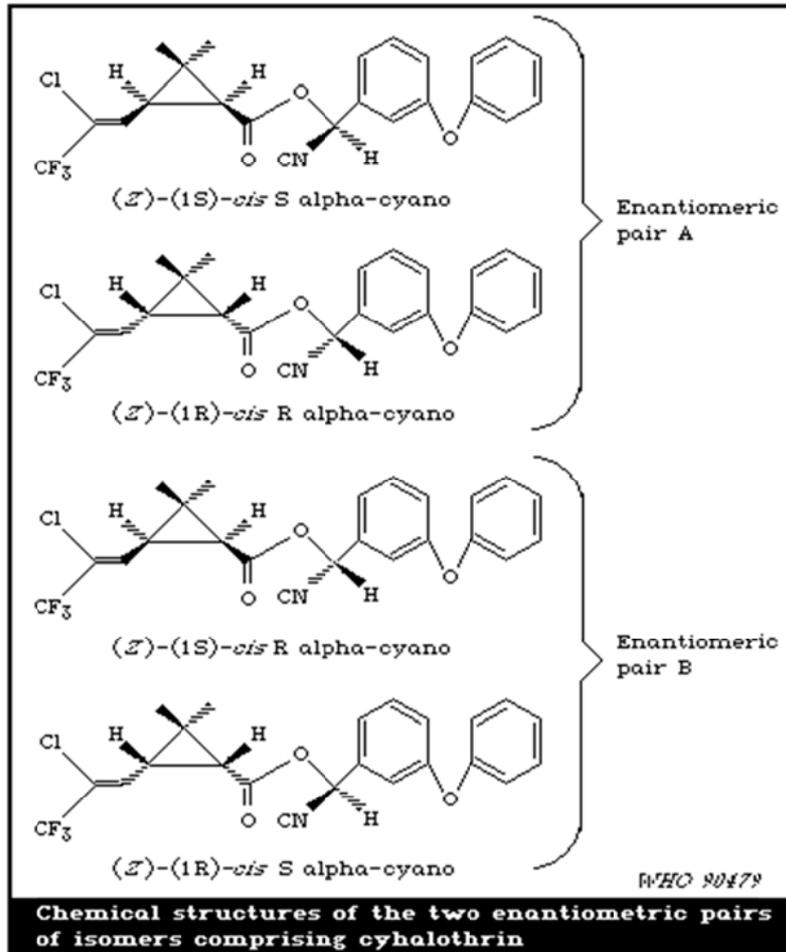
Diastereomer A (SR)



Diastereomer B (SS)

Lors de l'analyse, ce composé (par exemple par LC/MSMS selon l'application LC_FF0519 reRtek : LC Multiresidue Pesticide Standard #3 on Raptor™ ARC-18 by LC-MS/MS) donne 2 pics chromatographiques.

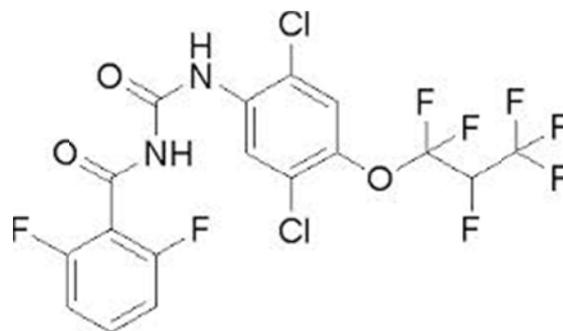
LAMBDA-CYHALOTHRINE : La molécule cyhalothrine [CAS 68085-85-8] possède 3 carbones asymétriques et une double liaison $\text{C}=\text{C}$. Il y a donc 16 stéréoisomères possibles. En pratique, seules les configurations à la fois Z et cis sont produites ; cela réduit le nombre à 4 stéréoisomères qui sont énantiomères 2 à 2 :



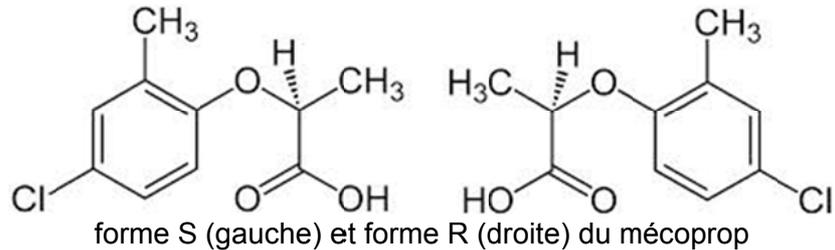
La **lambda-cyhalothrine** [CAS 91465-08-6 ; Sandre 1094] est la paire d'énantiomères biologiquement active, à savoir les formes (Z-1R-cis S) et (Z-1S-cis R) (paire B).

La forme (Z-1R-cis S) seule, porte le nom de gamma-cyhalothrine sous le n° CAS 76703-62-3 (pas de code Sandre).

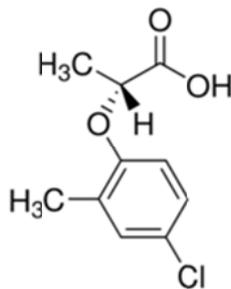
LUFENURON [CAS 103055-07-8 ; Sandre 2026] : il correspond au mélange des 2 énantiomères possibles du fait de son carbone asymétrique



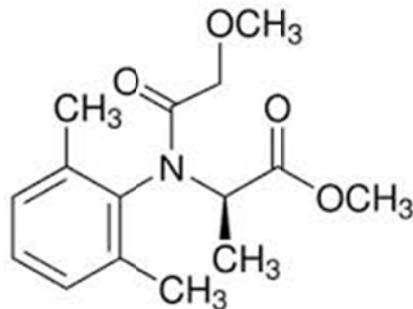
MECOPROP [CAS 93-65-2 ; Sandre 1214]. est le mélange racémique des 2 énantiomères possibles du fait du carbone asymétrique.



MECOPROP-P [CAS 16484-77-8 ; Sandre 2084] : c'est l'isomère dextrogyre (+) (forme R) du mécoprop, le seul à avoir une action herbicide :

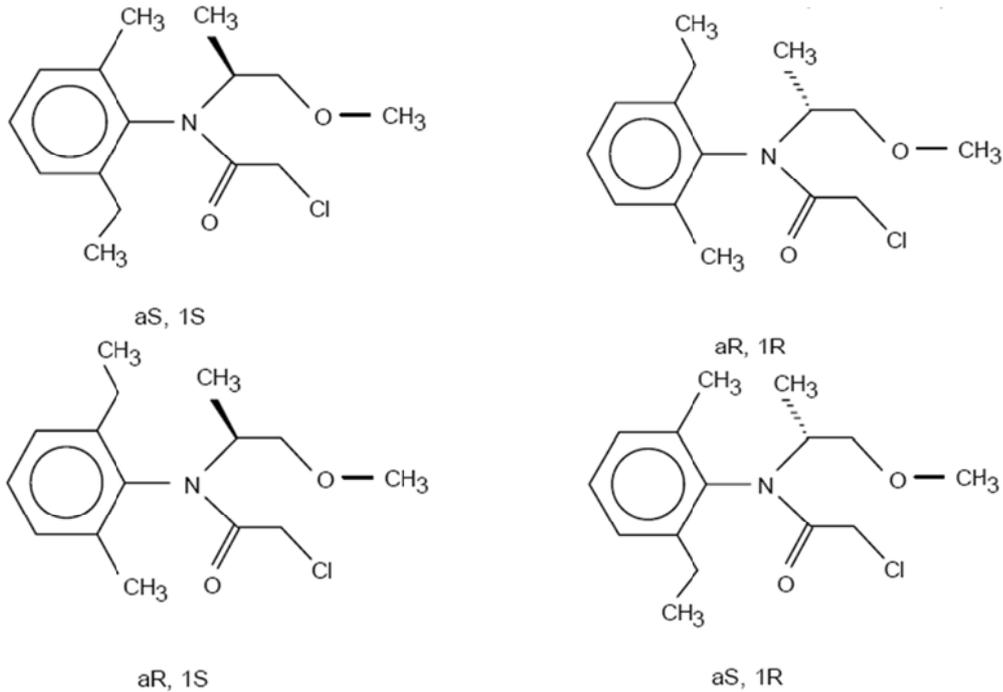


MEFENOXAM (ou Metalaxyl-M) [CAS 70630-17-0 ; Sandre 2987] : c'est l'énantiomère R du métalaxyl [CAS 57837-19-1 ; Sandre 1706] :



METOLACHLORE : il possède 1 carbone asymétrique, ce qui génère 2 énantiomères (R) et (S). La forme (S) est la plus active comme herbicide. De plus en raison du blocage de la rotation autour de la liaison C-N (à cause de l'encombrement stérique des substituants en ortho sur le cycle aromatique et de ceux sur l'atome d'azote), chaque énantiomère possède 2 atropisomères. L'énantiomère (S) présente les 2 isomères (aR,S) et (aS,S) qui ont le même effet herbicide, et l'énantiomère (R) les 2 isomères (aR,R) et (aS,12R).

Structure des 2 isomères de l'énantiomère S (aS, 1S) et (aR, 1S) (à gauche), et des 2 isomères de l'énantiomère R (aR, 1R et aS, 1R) (à droite) :



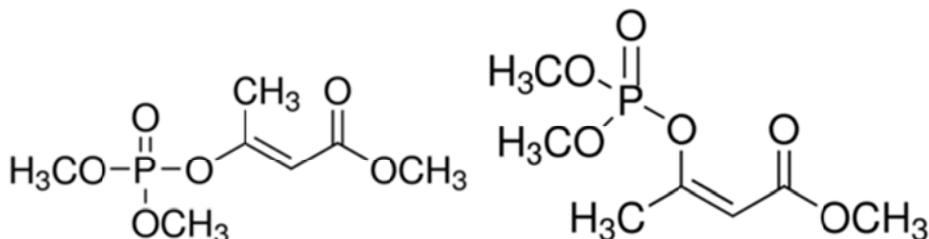
Les 2 isomères de l'énantiomère S sont identifiés par le n° CAS 87392-12-9 et les 2 isomères de l'énantiomère R sous le n° CAS 178961-20-1].

Le métolachlore existe sous 2 formulations :

- le mélange des 2 énantiomères S et R en proportion égale (racémique), chacun des énantiomères étant sous ses formes isomères, soit 4 isomères au total. On parle du **métolachlore** sous le n° CAS 51218-45-2 et le code Sandre 1221.

- du mélange des 2 énantiomères S et R, en proportion allant de 80 à 100% pour le S et de 20 à 0% pour le R (chacun des énantiomères étant sous ses formes isomères, soit 4 isomères au total). Ce mélange porte le nom de **S-métolachlore** et se référence sous le n° CAS des isomères de configuration S [87392-12-9] et le code Sandre 2974.

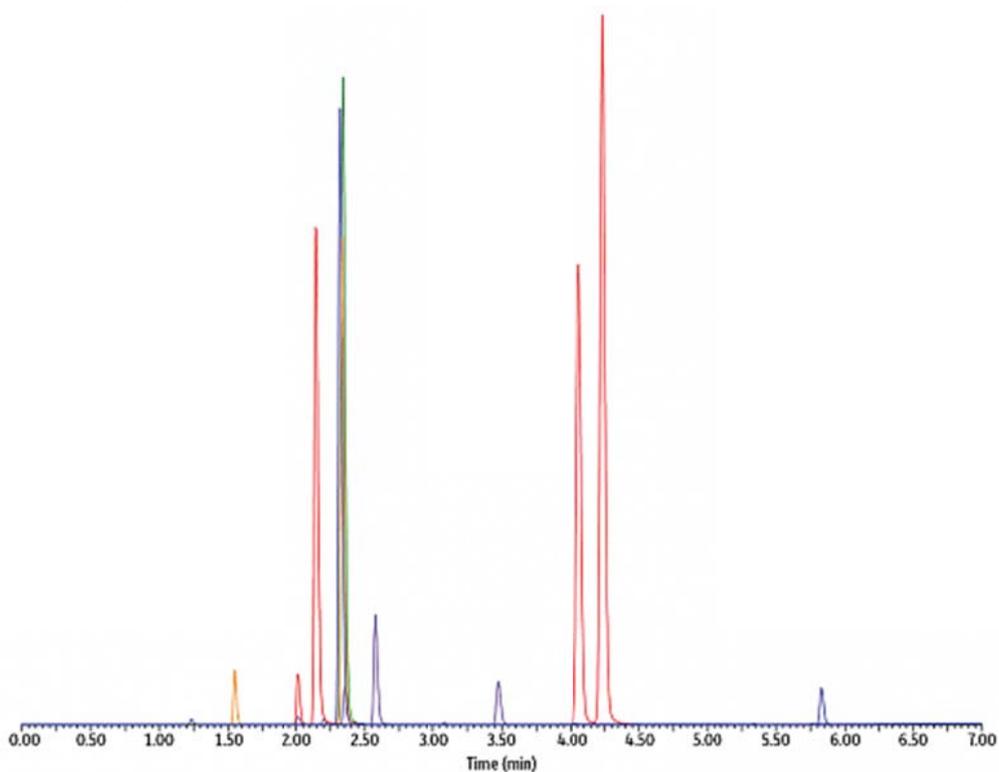
MEVINPHOS [CAS 7786-34-7 ; Sandre 1226] : mélange des 2 stéréoisomères cis-mévinphos (ou Z) [CAS 338-45-4] et trans-mévinphos (ou E) [CAS 298-01-1] existant du fait de la double liaison C=C :



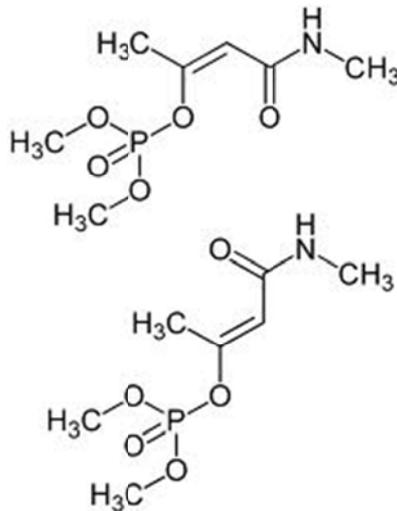
Il n'y a pas de code Sandre pour chacun des stéréoisomères.

Ces 2 isomères peuvent être séparés lors de l'analyse en LC-MSMS : exemple de séparation chromatographique LC Multi-Residue Pesticide Standard #1 on Raptor™ ARC-18 by LC-MS/MS, application LC_FF0543)

Pic		t _R (min)
1.	Methamidophos	1.24
2.	Acephate	1.41
3.	Omethoate	1.56
4.	Monocrotophos	2.03
5.	Dicrotophos	2.16
6.	Trichlorfon	2.34
7.	Dimethoate	2.35
8.	Vamidotion	2.35
9.	Mevinphos isomer 1	2.37
10.	Mevinphos isomer 2	2.59

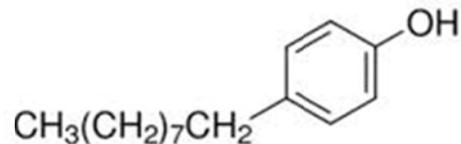
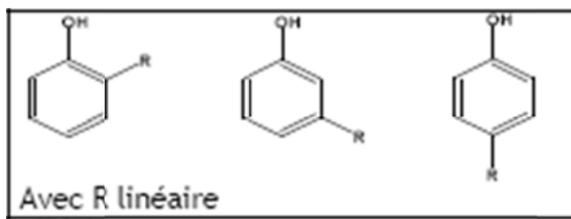


MONOCROTOPHOS : il possède 2 stéréoisomères le cis-monocrotophos (ou Z) [CAS 919-44-8] et le trans-monocrotophos [CAS 6923-22-4] :



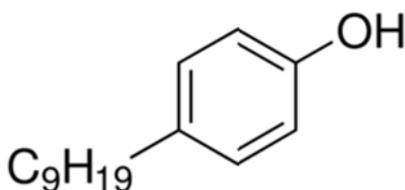
Le code Sandre 1880 correspond au trans-monocrotophos.

NONYLPHENOLS LINEAIRES [CAS 25154-52-3] : en conséquence d'évolutions et de redéfinitions opérées par le Chemical Abstracts Service, le numéro CAS 25154-52-3 (code Sandre 1957) décrit actuellement le mélange des 3 isomères de position de la chaîne nonyl linéaire sur le phénol (ortho, méta et para), et inclut le n-nonyl-4-phénol [CAS 104-40-50 ; Sandre 5474] [référence 49] :



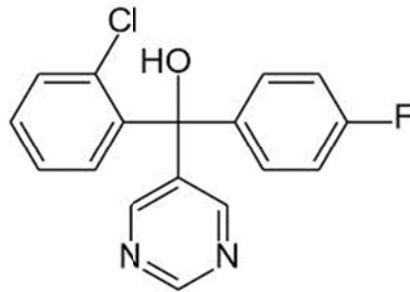
n-nonyl-4-phénol [CAS 104-40-50 ; Sandre 5474]

4-N-NONYLPHENOLS RAMIFIES [CAS 84852-15-3] : la substance identifiée par le n° CAS 84852-15-3 (code Sandre 1958) est un mélange de nonylphénols à chaînes ramifiées, en position 4 sur le cycle benzénique ; cela correspondant à la principale proportion des nonylphénols industriels, 90% [référence 49].

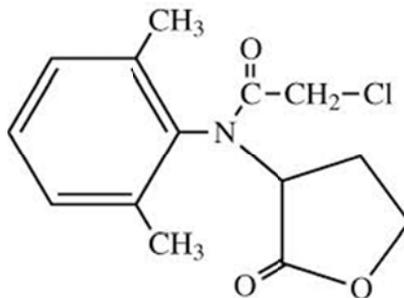


Il n'y a pas de recouvrement entre le CAS 25154-52-3 (code Sandre 1957) et le CAS 84852-15-3 (code Sandre 1958).

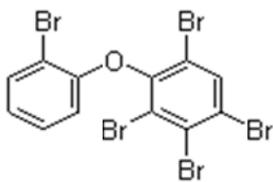
NUARIMOL [CAS 63284-71-9 ; Sandre 1883] : c'est le mélange racémique des 2 énantiomères dus au carbone asymétrique :



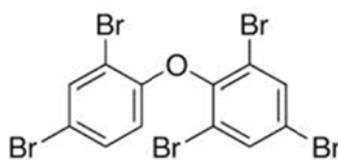
ORUFACE [CAS 58810-48-3 ; Sandre 2027] : c'est le mélange racémique des 2 énantiomères dus au carbone asymétrique :



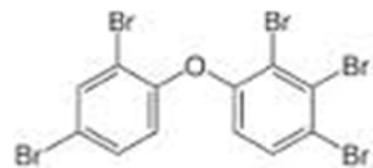
PENTABROMODIPHENYLETHER : il s'agit des 46 congénères possibles de formule $C_{12}H_5Br_5O$. Trois exemples de pentabromodiphényléthers (pentaBDE) sont donnés ci-dessous :



2,2',4,4',5-pentaBDE (BDE-99)
CAS 60348-60-9 ; Sandre 2916



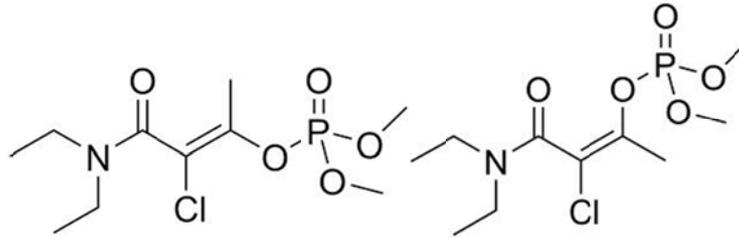
2,2',4,4',6-pentaBDE (BDE-100)
CAS 189084-64-8 ; Sandre 2915



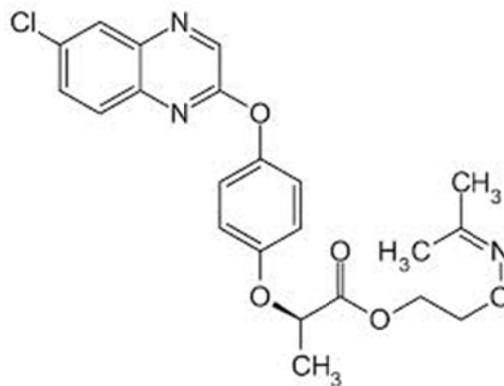
2,2',3,4,4'-pentaBDE (BDE85)
CAS 182346-21-0 ; Sandre 2914

Les solutions commerciales de pentabromodiphényléther sont en fait un mélange de pentabromodiphényléthers et d'autres polybromodiphényléthers (référence 51). Le pentabromodiphényléther technique [CAS 32534-81-9 ; Sandre 1921] est constitué d'un mélange de congénères dont les composants principaux (en terme de concentration massique) sont le 2,2',4,4'-tétrabromodiphényléther (BDE-47, CAS 40088-47-9 ; Sandre 2919) et le 2,2',4,4',5-pentabromodiphényléther (BDE-99).

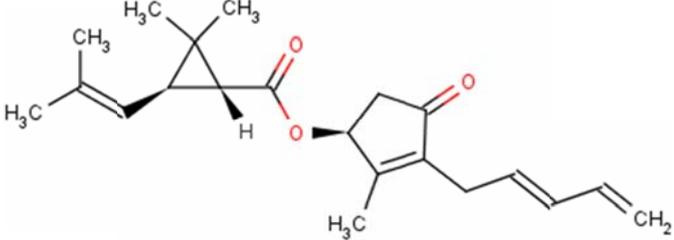
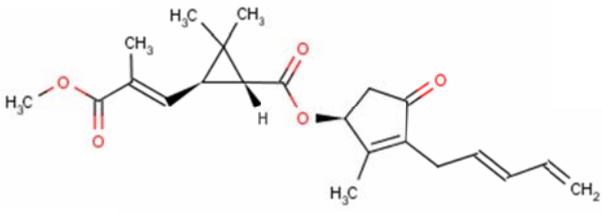
PHOSPHAMIDON [CAS 13171-21-6 ; Sandre 1238] : c'est le mélange des 2 stéréoisomères, isomère Z [CAS 23783-98-4] et isomère E [CAS 297-99-4], en proportion 70/30 (Z/E) :

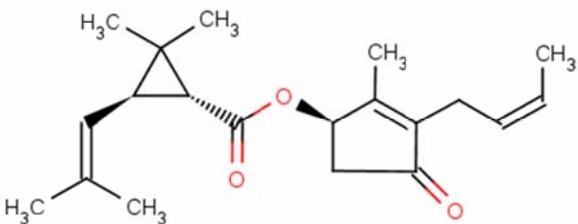
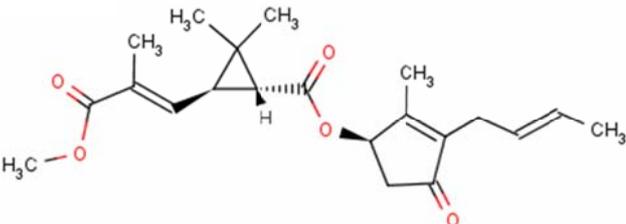


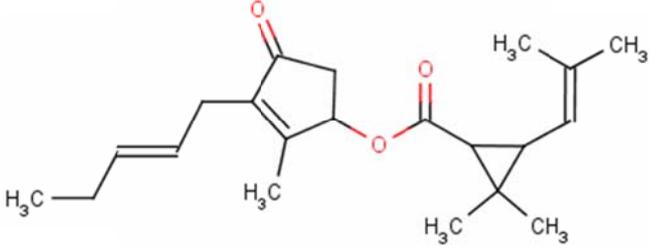
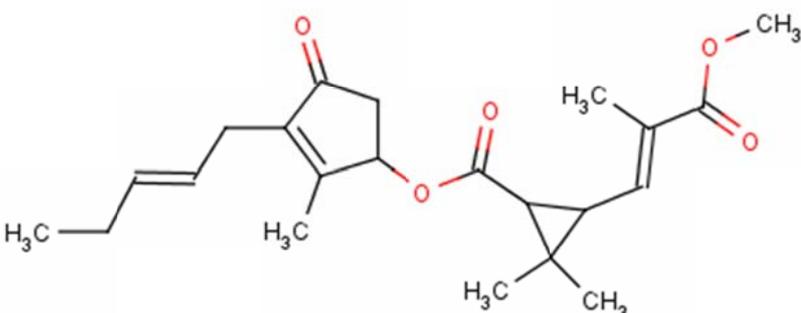
PROPAQUIZAFOP [CAS 111479-05-1 ; Sandre 1972] : il correspond à l'énantiomère R des 2 configurations possibles de la molécule, du fait de son carbone asymétrique.



PYRETHRYNE : le n° CAS 8003-34-7 (code Sandre 2062) regroupe les 6 composés que l'on trouve dans les extraits issus de la plante *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Ces composés présentent tous des carbones asymétriques et des doubles liaisons, mais se trouvent dans une seule configuration. Chacun de ces 6 composés possède un nom et un n° CAS qui lui est propre :

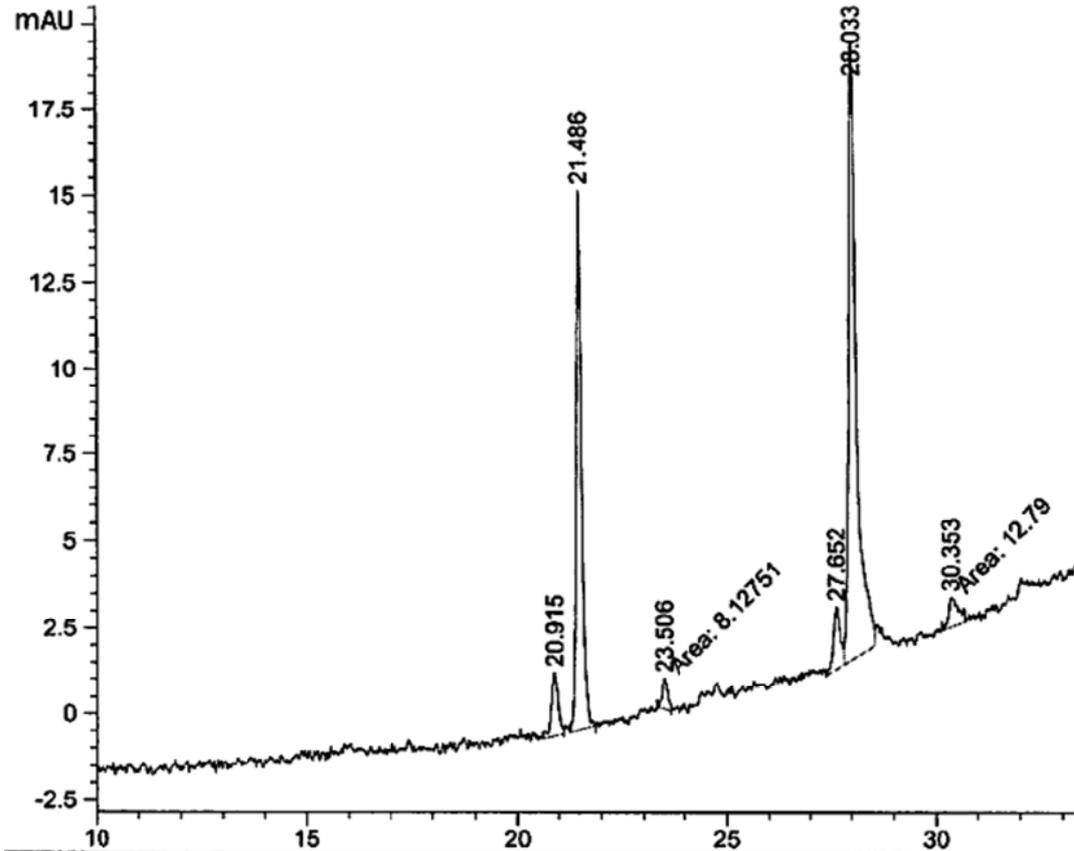
Nom [n° CAS]	Formule développée
<p>Pyréthrine 1 [121-21-1] C₂₁H₂₈O₃</p>	 <p>(1S)-2-methyl-4-oxo-3-(2Z)-2,4-penta-dienylcyclopenten-1-yl (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)cyclopropanecarboxylate</p>
<p>Pyréthrine 2 [121-29-9] C₂₂H₂₈O₅</p>	 <p>(1S)-2-methyl-4-oxo-3-(2Z)-2,4-pentadienyl-2-cyclopenten-1-yl (1R,3R)-3[(1E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxo-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate</p>

<p>Cinérine 1 [25402-06-6] $C_{20}H_{28}O_3$</p>	 <p>(1S)-3-(2Z)-2-butenyl-2-methyl-4-oxo-2cyclopenten-1-yl (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)cyclopropanecarboxylate</p>
<p>Cinérine 2 [121-20-0] $C_{21}H_{28}O_5$</p>	 <p>(1S)-3-(2Z)-2-butenyl-2-methyl-4-oxo-2cyclopenten-1-yl (1R,3R)-3[(1E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxo-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate</p>

<p>Jasmoline 1 [4466-14-2] C₂₁H₃₀O₃</p>	 <p>(1S)-2-methyl-4-oxo-3-(2Z)-2-pentenyl-2-cyclopenten-1-yl)-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)cyclopropanecarboxylate</p>
<p>Jasmoline 2 [1172-63-0] C₂₂H₃₀O₅</p>	 <p>(1S)-2-methyl-4-oxo-3-(2Z)-2-pentenyl-2-cyclopenten-1-yl (1R,3R)-3-[(1E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxo-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate</p>

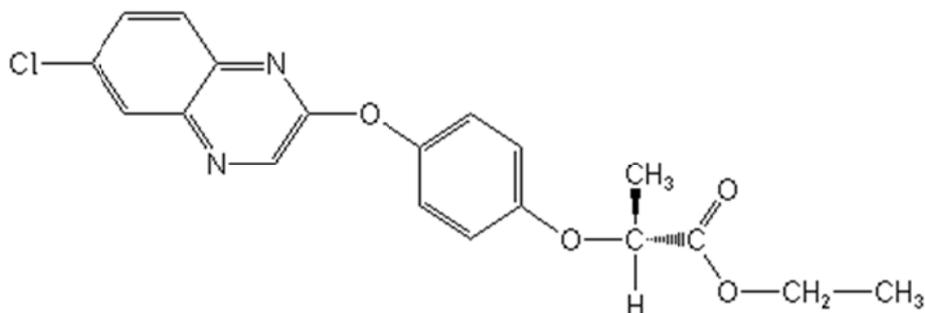
Les 6 composés sont séparés lors de analyse, exemple de séparation obtenue par HPLC/UV (barrettes de diodes) transmises dans le certificat de l'étalon (Dr. Ehrenstorfer, CIL Cluzeau) :

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.915	1	BV	20.40741	1.86651	4.7444
2	21.486	1	VB	145.35580	15.61242	33.7929
3	23.506	1	MM T	8.12751	9.02457e-1	1.8895
4	27.652	1	BV	20.94201	1.80896	4.8687
5	28.033	1	VV	222.51387	17.88710	51.7310
6	30.353	1	MM T	12.79000	8.42153e-1	2.9735

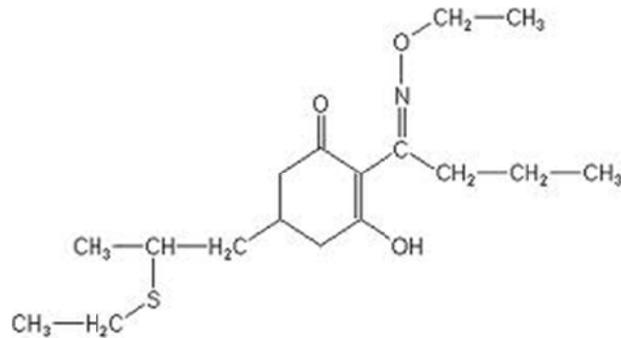


QUIZALOFOP-ETHYLE : la molécule possède un carbone asymétrique, ce qui génère 2 énantiomères. Le mélange racémique des 2 formes porte le n° CAS 76578-14-8 et est nommé quizalofop-éthyle (code Sandre 2070).

L'énantiomère R est appelé **quizalofop-p-éthyle** [CAS 100646-51-3] sous le code Sandre 6637 :

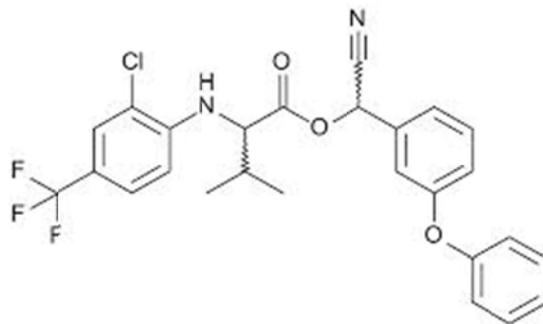


SETHOXYDIME [CAS 74051-80-2 ; Sandre 1808] : c'est le mélange des 2 énantiomères, R et S, de la molécule.

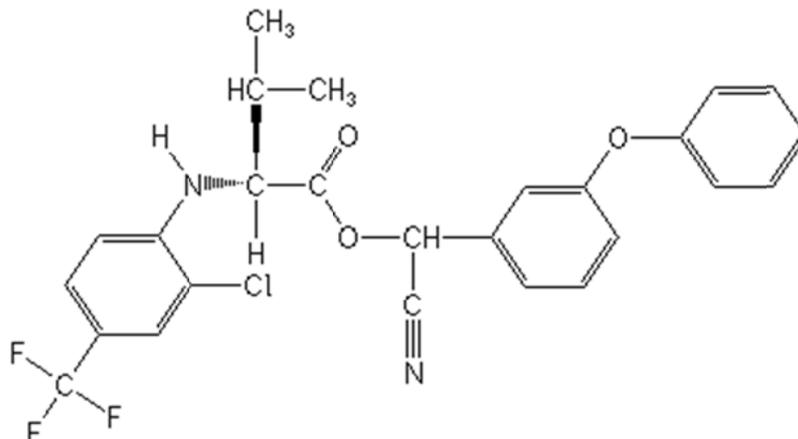


S-METOLACHLORE : voir métolachlore.

TAU-FLUVALINATE : le fluvalinate [CAS 69409-94-5 ; Sandre 7032] possède 2 centres chiraux et donc 4 stéréoisomères possibles, énantiomères 2 à 2.



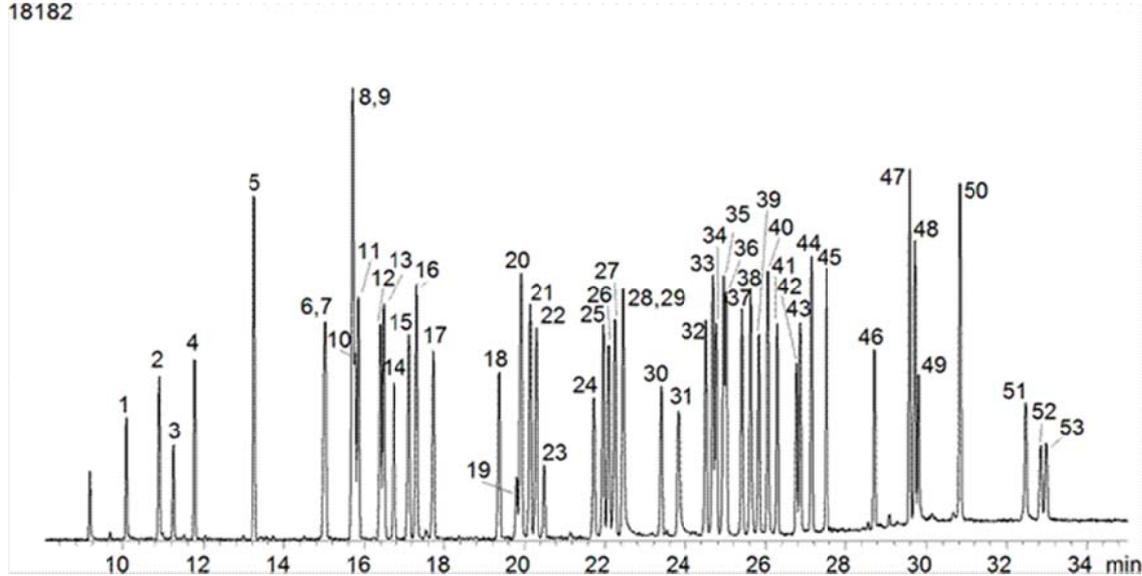
Le **tau-fluvalinate** [CAS 102851-06-9 ; Sandre 1193] correspond à la configuration (2R)-fluvalinate (où l'atome de la structure valinate est en configuration R), il y a donc 2 énantiomères selon la position du second carbone chiral (2R,S) et (2R,R) :



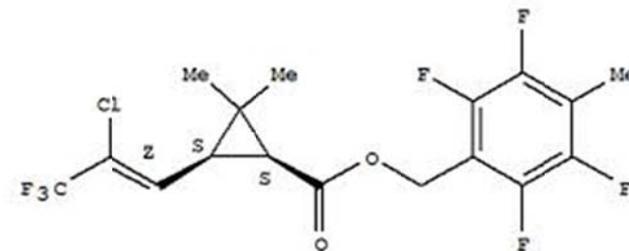
Le tau-fluvalinate peut conduire à 2 pics lors de l'analyse par GC/MS, exemple d'analyse de pesticides (European Multipesticide Analysis by MS on ZB-5, application 18182 Phenomexex).

Pic Composé

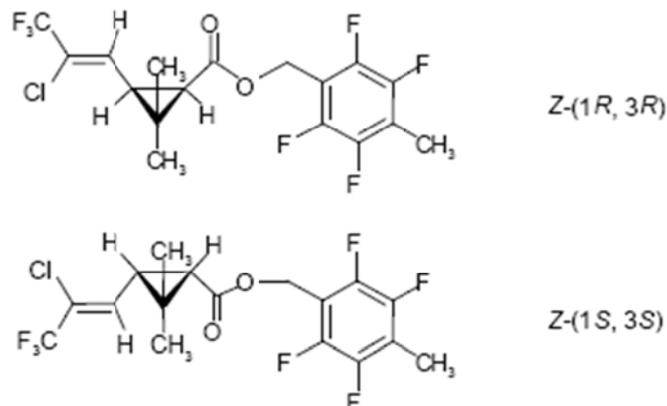
- 48 : Fluquinconazole
- 49 : Prochloraz
- 50 : Halfenprox
- 51 : Flumioxazin
- 52 : tau-Fluvalinate
- 53 : tau-Fluvalinate



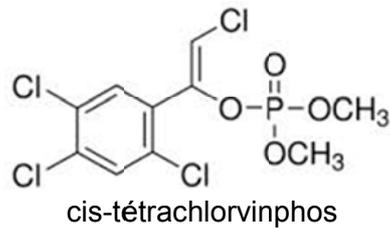
TEFLUTHRINE : la molécule possède 2 carbones asymétriques et une double liaison C=C, ce qui génère 8 stéréoisomères possibles.



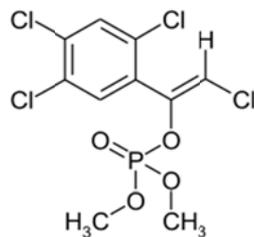
La téfluthrine [CAS 79538-32-2 ; Sandre 1953] correspond au mélange racémique des 2 énantiomères suivants Z-(1R, 3R) et Z-(1S, 3S) :



TETRACHLORVINPHOS [CAS 22248-79-9 ; Sandre 1277] : il correspond à l'isomère Z (cis) de la molécule qui peut se présenter sous 2 configurations en raison de sa double liaison C=C.

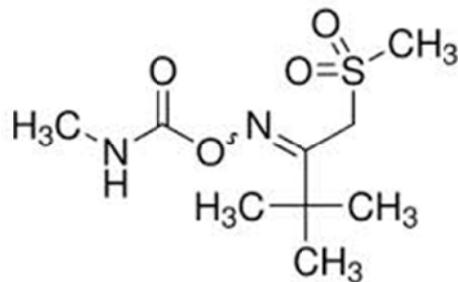


L'isomère E (trans) porte le n° CAS 22350-76-1 (pas de code Sandre), et le mélange des 2 isomères le n° CAS 961-11-5 (pas de code Sandre).

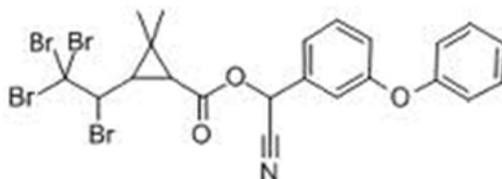


trans-tétrachlorvinphos

THIOPHANOX [CAS 39196-18-4 ; Sandre 1715] : il correspond aux 2 configurations possibles Z et E de la molécule, en raison de la double liaison C=N (orientation du groupe OCOHNCH₃ fixé sur l'atome d'azote)

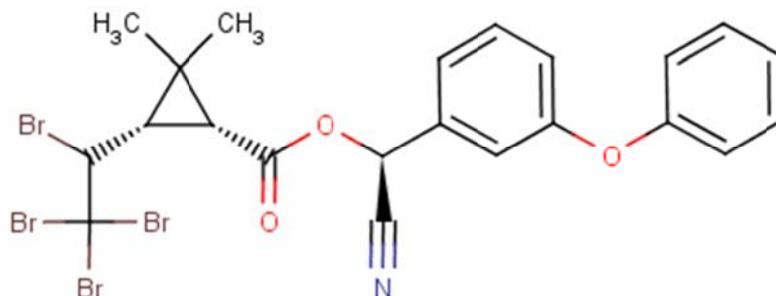


TRALOMETHRINE : la molécule possède 4 carbones asymétriques (1C, 3C, alphaC et CBr) et donc 16 isomères possibles.

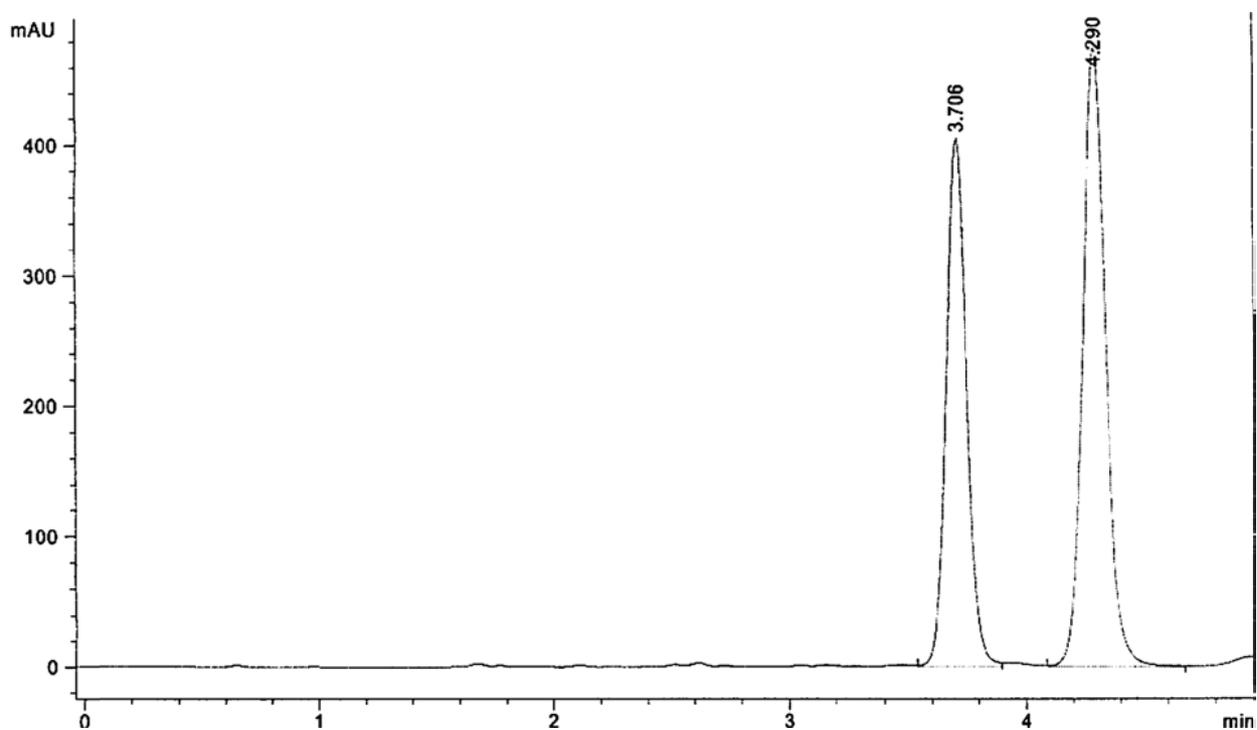


Les produits commercialisés contiennent les isomères (1R, 3S, alphaS, BrR) et (1R, 3S, alphaS, BrS).

Le n° CAS 66841-25-6 nommé tralométhane (code Sandre 1658) correspond à la configuration (1R, 3S, alphaS) dans laquelle le carbone portant le brome peut se trouver dans 2 configurations, ce qui donne 2 stéréoisomères :



La tralométhane [CAS 66841-25-6] donne 2 pics en analyse : exemple de séparation obtenue par HPLC/UV (barrettes de diodes) transmises dans le certificat de l'étalon (Dr. Ehrenstorfer, CIL Cluzeau) :



ZETA-CYPERMETHRINE : voir alpha-cyperméthrine

Onema
Hall C – Le Nadar
5, square Félix Nadar

94300 Vincennes
01 45 14 36 00

www.onema.fr

BRGM
LAB
3, avenue Claude Guillemin
BP 36009
45060 Orléans Cedex 2
02 38 64 34 34
www.brgm.fr