FLUXAPYROXAD (XEMIUM®), NUOVO FUNGICIDA SDHI AD AMPIO SPETTRO

G. L. TABANELLI, G. RONGA, M. PANCALDI, I. FERRI, S. TARLAZZI, L. QUAGLINI,
BASF Italia Spa – Divisione Agricoltura - Reparto Tecnico
Via Marconato 8 -20811 Cesano Maderno (MB)
gian.tabanelli@basf.com

RIASSUNTO

Fluxapyroxad (Xemium®) è un nuovo fungicida della famiglia delle carbossammidi, scoperto e sviluppato dalla ricerca di Basf. Il suo meccanismo d'azione, analogamente al capostipite della famiglia (boscalid scoperto da Basf gli inizi del 2000), si esplica nell'inibizione della succinato-deidrogenasi (succinato ubichinone reduttasi) a livello del complesso II della catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri, con conseguente arresto della produzione di ATP nelle cellule fungine. A livello microscopico inibisce i principali stadi di crescita e riproduzione del fungo necessari allo sviluppo della malattia. Fluxapyroxad mostra eccellenti proprietà preventive, lipofile e translaminari. Come altri recenti SDHI, controlla un ampio spettro di funghi appartenenti alla classe dei basidiomiceti, ascomiceti nonché deuteromiceti che attaccano le principali colture estensive (frumento, orzo, soia, mais), orticole (patata, pomodoro, lattughe, crucifere, cucurbitacee in generale), frutticole (melo, pero, pesco). Fluxapyroxad si caratterizza per le sue proprietà fisico chimiche. Una volta applicato nella foglia infatti dai depositi di sostanza attiva che si formano, si redistribuisce continuamente sugli organi vegetali, favorendone una straordinaria efficacia preventiva e una lunga durata d'azione. Diverse formulazioni saranno registrate su diverse colture specialistiche (vite, frutta, ortive) e su diverse colture estensive (es. cereali)
Parole chiave: inibitori della succinato deidrogenasi

SUMMARY

FLUXAPYROXAD (XEMIUM®), NEW BROAD SPECTRUM SDHI FUNGICIDE

Despite their long history of use, succinate dehydrogenase inhibitors (SDHI) form one of the most interesting classes of agricultural fungicides with a fascinating line of innovations. Having been introduced in the late 60s of the last century, SDHI inhibitors are among the longest studied group of agricultural fungicides. While the first generation of SDHI fungicides has a narrow spectrum of disease control against basidiomycetes mainly in seed treatment applications (e.g. carboxin), disease and crop spectrum as well as intrinsic efficacy levels broadened and increased significantly with the new generations of molecules (e.g. boscalid). Fluxapyroxad is the latest SDHI molecule of Basf and the result of consequent research of Basf on SDHIs. It is a new broad-spectrum fungicide and controls a wide range of economically important diseases from the classes of basidiomycetes, ascomycetes and deuteromycetes in specialty crops including vegetables, stone and pome and other fruits, berries and grapes and also in arable crops such as cereals, oil seed rape, potatoes and others. After foliar application, the molecule is distributed within the crop and continuously released from depots on the leaf. Fluxapyroxad provides excellent preventive and long lasting efficacy and contributes strongly to green leaf tissue and high yield.
Keywords: succinate dehydrogenase inhibitors

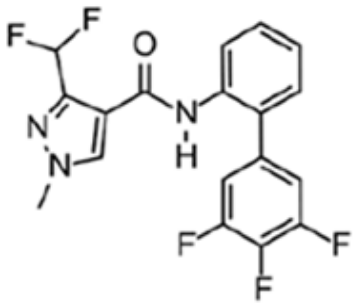
INTRODUZIONE

La famiglia degli inibitori della succinato deidrogenasi (SDHI), rappresenta una delle più interessanti classi di fungicidi in ambito agricolo. Scoperta negli anni sessanta ha trovato iniziale impiego per trattamenti in concia cereali (carboxin). Negli anni '80 sono state sviluppate sostanze attive per la difesa del riso non registrate in Europa e solo grazie al boscalid, agli inizi del 2000 sono state sviluppate e registrate su colture mediterranee. La prima generazione di tale famiglia (carboxin), presentava un controllo limitato delle malattie da basidiomiceti, in particolare nelle applicazioni in concia mentre con il boscalid lo spettro d'azione si è ampliato come pure è migliorato il profilo eco-tossicologico.

Fluxapyroxad è la nuova sostanza attiva prodotta dalla ricerca di BASF. E' l'ultima molecola arrivata fra i fungicidi SDHI ad ampio spettro per il controllo di un'ampia gamma di malattie importanti dal punto di vista economico appartenenti alle classi di basidiomiceti, ascomiceti e deuteromiceti nelle colture frutticole, orticole, viticole ed estensive quali cereali, mais, colza, patate ed altre. Lo sviluppo di fluxapyroxad avverrà sia per trattamenti in concia sia per trattamenti fogliari.

Caratteristiche fisico chimiche della sostanza attiva

Nome comune: fluxapyroxad
Classe chimica: carbossamidi (SDHI)
Formula molecolare: $C_{18}H_{12}F_5N_3O$
Formula di struttura:



Peso molecolare:	381,31 g/mol
Coefficiente di ripartizione ottonolo /Acqua:	Log P_{ow}: 3,1 (valore medio misurato) Log P_{ow}: 2,6-4,3 (valore calcolato)
Odore:	Nessuno
Punto di fusione:	157 °C
Solubilità in acqua:	3,4 mg/L (20 °C, pH 7)
Densità:	1,42 g/cm^3

Caratteristiche tossicologiche ed eco-tossicologiche

Tossicità sui mammiferi:

Acuta orale	Ratto	DL_{50} >2.000 mg/kg
Acuta dermale	Ratto	DL_{50} >2.000 mg/kg
Effetto irritante occhi/cute	Coniglio	non irritante
Mutagenicità	Coniglio	non mutagenico

Tossicità su fauna selvatica:

Uccelli	Non tossico	DL_{50} > 2.000 mg/kg
Lombrichi	non tossico	DL_{50}> 1.000 mg/kg di terreno
Organismi utili	non tossico	
Api	non tossico	DL_{50} > 100 µg/ape
Organismi aquatici	Trota salmonata	moderatamente tossico LC50 <10 mg/L
	Daphnia e Alga	EC50 >10 mg/L

Modo d'azione

Fluxapyroxad agisce inibendo la succinato-ubichinone ossido-riduttasi (complesso II) della catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri, con conseguente arresto della produzione di ATP nelle cellule fungine. La molecola appartiene alla famiglia delle pirazolo-carbossammidi e come il boscalid (famiglia piridin-carbossammidi) è inserita nel gruppo C2 del Frac (che include tutte le carbossammidi).

Fluxapyroxad è estremamente attivo contro la germinazione delle spore e la crescita delle ife fungine garantendo un'eccellente azione preventiva.

Comportamento della sostanza attiva nella pianta

La struttura molecolare di fluxapyroxad è stata ottimizzata per realizzare due obiettivi: elevata efficacia e lunga persistenza d' azione. Essa infatti si compone di due anelli, l'anello pirazolico e l'anello trifluorobifenilico legati tra loro da un gruppo ammidico. L'architettura di questa struttura spiega l'elevata sinergia tra i due anelli. In particolare l'anello pirrolico esercita il massimo controllo sull'attività di blocco enzimatico del fungo, mentre l'anello trifluorobifenilico ha una biocinetica unica conferendo al prodotto una mobilità ottimale all'interno della pianta. Infatti il responsabile della polarità è il gruppo ammidico, in particolare gli atomi di idrogeno che si legano all'azoto e l'atomo di ossigeno.

Figura 1: architettura della molecola di fluxapyroxad

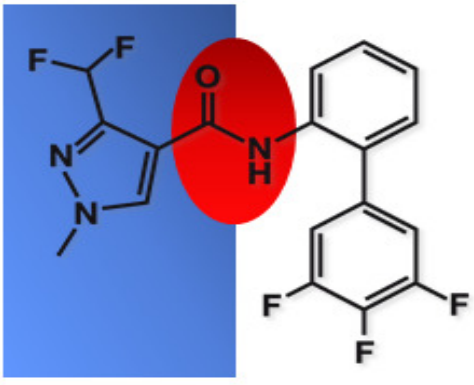
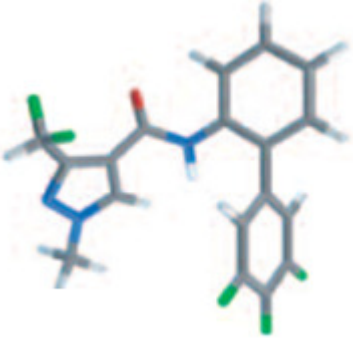


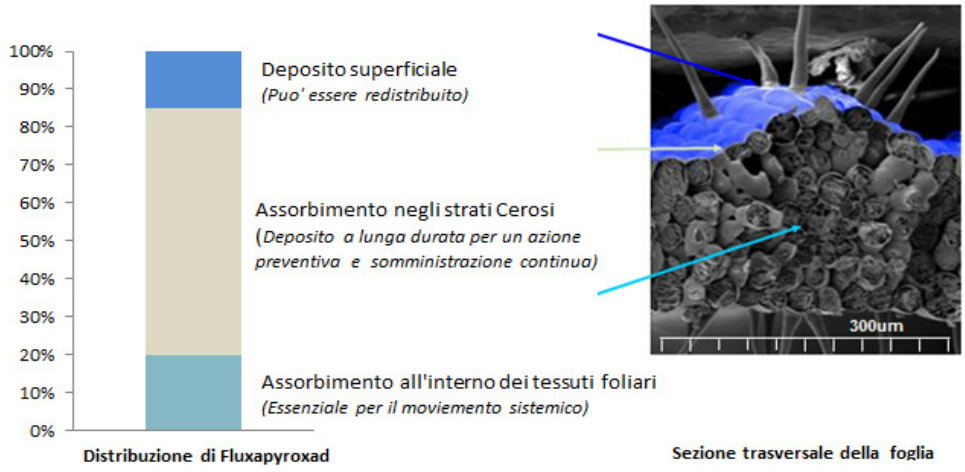
Figura 2: aspetto tridimensionale



Per rotazione dell'unita dell'ammide, la molecola può assumere una posizione cis o una posizione trans nello spazio. Attraverso tale rotazione, l'ammide può interagire con il gruppo CF2 (gruppo florurato) dell'anello pirrolico oppure con i 3 atomi di fluoro dell'anello fenilico. Cio' induce un cambiamento delle caratteristiche da polari a non polari. Quando il gruppo CF2 e rivolto all'esterno e il bifenile all'interno, tutti i gruppi polari della molecola sono

coperti da gruppi florurati, favorendo una conformazione estremamente lipofila con Log P_{OW} = 4,3 (calcolato) importante per l'affinità ed il movimento negli strati cerosi e nelle menbrane. Quando il gruppo CF2 e il gruppo bifenile sono rivolti all'esterno, il gruppo ammidico, non più protetto conferisce alla molecola caratteristiche idrofile (Log P_{OW} = 2,6 (calcolato) importante per i movimenti nella parete cellulare e nel sistema vascolare. In altri termini a seconda della disposizione spaziale della molecola, condizionata dalle caratteristiche chimiche delle sostanze con cui si trova ad interagire, fluxapyroxad è in grado di creare strutture alternative con caratteristiche lipofile e idrofile. Cio' spiega perché la molecola possa muoversi agevolmente in ambiente lipofilo e idrofilo. Questa caratteristica è unica e rende fluxapyroxad particolarmente efficace nei confronti dei funghi bersaglio (Stammler *et al*., 2012). Applicato nei tessuti fogliari, fluxapyroxad, tende ad essere assorbito principalmente dagli strati cerosi, dove si accumula in depositi di sostanza attiva assorbita che si ridistribuisce al variare delle condizioni climatiche. Infine, una parte di sostanza attiva rimane ancorata esternamente alla pianta creando un deposito superficiale che puo' essere anch'esso redistribuito. (Grafico 1). Una parte di tale deposito, puo' penetrare all'interno dei tessuti vegetali, trasformandosi in idrofilo, permettendo una buona mobilità all'interno dei tessuti della pianta (Stammler *et al*., 2012)

Grafico 1. Quantificazione dei depositi di fluxopyroxad su foglie di frumento dopo 7 giorni dall'applicazione (Stammler *et al*., 2012)



Fonte: 2007. Dr Berghaus (BASF APR/DT) * Applicazione in laboratorio GS 33

La formazione di depositi nei diversi strati dei tessuti fogliari permette a fluxapyroxad di agire ottimamente in diverse condizioni applicative, garantendo risultati di efficacia unici.

Spettro d'azione

Fluxapyroxad è attivo su un elevato numero di funghi e su un ampio numero di colture sia estensive che orto-frutticole. Lo spettro d'azione è direttamente proporzionale al dosaggio con cui sarà registrato nei diversi formulati. La Tabella 1 riporta i diversi campi di applicazione.

Tabella 1.

Lattuga	Muffa bianca	*Sclerotinia sclerotiorum*
	Sclerotinia	*Sclerotinia minor*
Carota	Alternaria	*Alternaria dauci*
Pomodoro	Alternariosi	*Alternaria solani*
Cucurbitacee	Oidio	*Podosphaera xanthii*
	Oidio	*Golovinomyces cichoracearum*
Vite	Oidio	*Erysiphe necator*
	Muffa grigia	*Botrytis cinerea*
Melo	Ticchiolatura	*Venturia inaequalis*
	Oidio	*Podosphaera leucotricha*
	Fumaggine	*Diplocarpon mali*
	Alternaria	*Alternaria mali*
	Ruggine giapponese	*Gymnosporium yamadae*
Pero	Ticchiolatura	*Venturia pirina*
	Maculatura bruna	*Stemphylium vesicarum*
Drupacee	Oidio	*Sphaerotheca pannosa*
	Marciume bruno	*Monilinia* spp.
Frumento	Septoriosi del grano	*Septoria tritici*
	Ruggine bruna	*Puccinia triticina*
	Ruggine striata	*Puccinia striiformis*
	Oidio dei cereali	*Blumeria graminis*
	Mal del piede	*Oculimacula* spp.
Orzo	Elmintosporiosi	*Pyrenophora teres*
	Imbrunimento	*Rhynchosporium secalis*
	Ruggine bruna	*Puccinia hordeii*
	Maculatura da Ramularia	*Ramularia collo-cygni*
	Elmintosporiosi	*Cochliobolus sativus*
Soia	Ruggine della soia	*Phakopsora pachyrhizi*
	Oidio	*Microsphaera diffusa*
	Marciume fogliare	*Cercospora sojina*
	Imbrunimento	*Septoria glycines*
	Target spot	*Corynespora cassiicola*
Mais	Marciume fogliare	*Cercospora zeae-maydis*
	Maculatura	*Phaeosphaeria maydis*

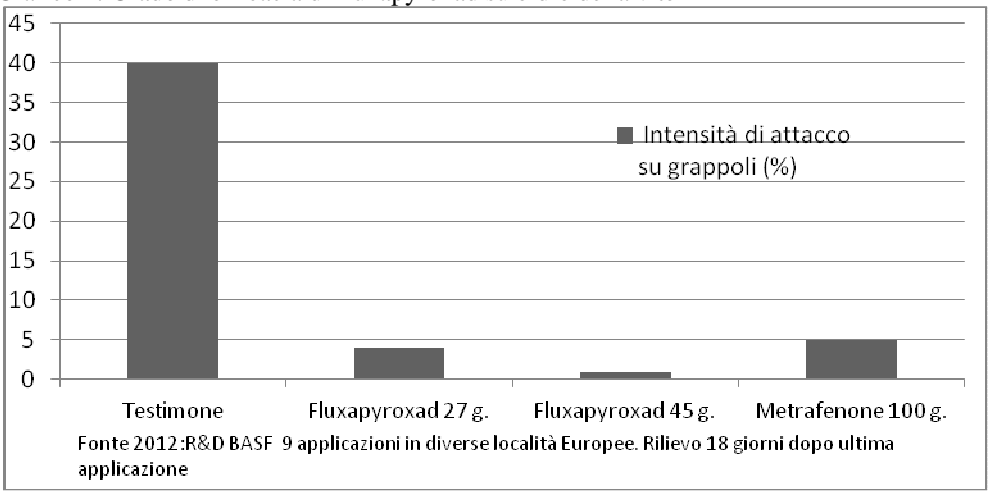
Formulazioni in sviluppo

Fluxapyroxad sarà sviluppato in diverse formulazioni per le varie colture. La prima formulazione registrata(per la concia dei cereali a paglia) è una sospenzione concentrata a 28,7 g di sostanza attiva, mentre dal 2013 sono in sviluppo per colture specialistiche formulazioni a 300 g/L di sostanza attive in sospensione concentrata.

PROVE SPERIMENTALI

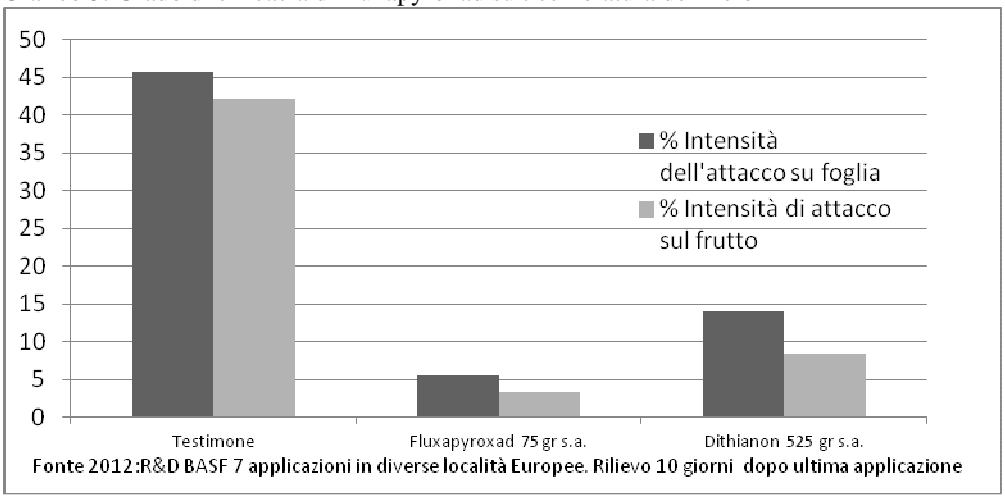
Fluxapyroxad, nelle prime prove di efficacia contro l' oidio della vite, condotte nel 2011-2012 in diverse località europee, ha manifestato una buona efficacia già a 27 g di sostanza attiva. Il Grafico 2 riporta il grado di efficacia a confronto con il metrafenone impiegato alla minore dose di etichetta in 9 applicazioni.

Grafico 2. Grado di efficacia di fluxapyroxad su oidio della vite



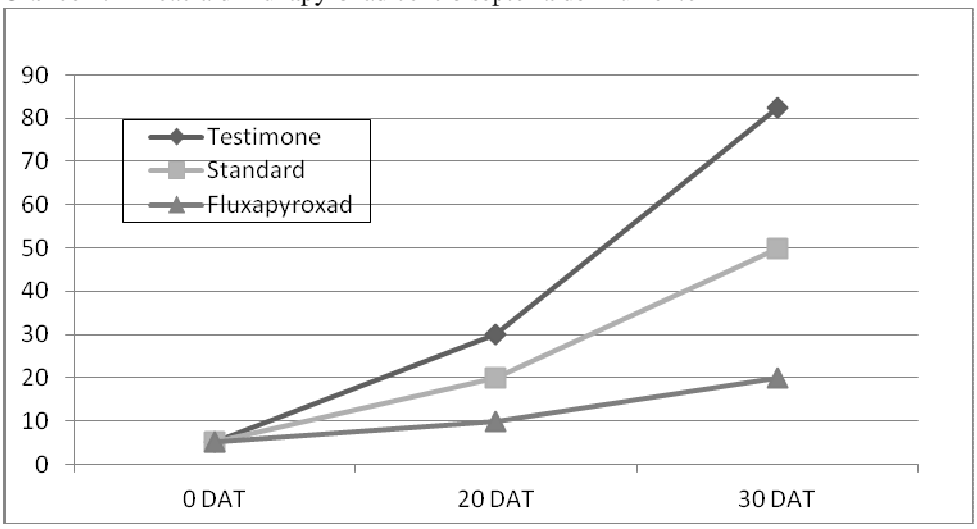
Fluxapyroxad anche nelle applicazioni contro ticchiolatura del melo ha manifestato ottime performance. Alla dose di 75 grammi di sostanza attiva l'efficacia è paragonabile allo standard di mercato (dithianon). Nel Grafico 3 sono riportati i dati di intensità su foglia e frutti. I dati sono la medie di prove di efficacia effettuate in diverse località europee nel triennio 2011-2013.

Grafico 3. Grado di efficacia di fluxapyroxad su ticchiolatura del melo



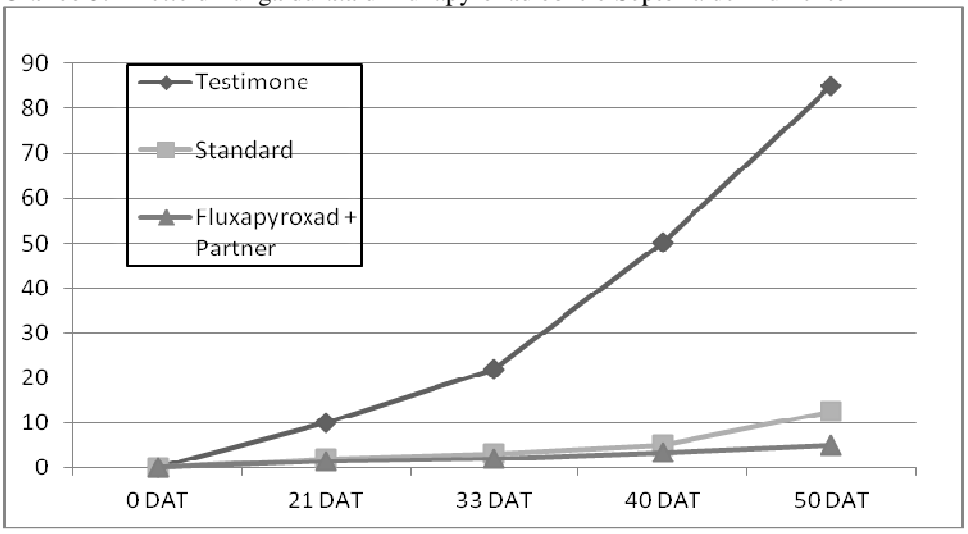
Nelle prove condotte in laboratorio su frumento dal reparto R&D di BASF, riportate nel Grafico 4, fluxapyroxad ha manifestato una elevata efficacia nel contenimento di *Septoria tritici* del frumento. I primi risultati evidenziano l'azione di contenimento del patogeno rispetto al testimone ed allo standard commerciale impiegato. L'azione di lunga durata riportata nel Grafico 5 invece permette di concludere che il confronto tra miscele commerciali e la miscela di fluxapyroxad con un partner abbia permesso il controllo della septoria fino a 50 giorni nelle condizioni di laboratorio.

Grafico 4. Efficacia di fluxapyroxad contro septoria del frumento



Fonte: R&D BASF Prove di laboratorio 2010-2011 (Stamler *et al*., 2012)

Grafico 5. Effetto di lunga durata di fluxapyroxad contro Septoria del frumento



Fonte R&D BASF prove di laboratorio 2010-2011(Stamler *et al*., 2012)

CONCLUSIONI

Per controllare una malattia, la sostanza attiva deve raggiungere velocemente il bersaglio. Cio' rappresenta una sfida per la ricerca di sostanze attive nuove, che agiscano sui principali centri energetici del fungo evitando di essere bloccato da tutte quelle strutture fungine che ne impediscono il raggiungimento. La struttura molecolare di fluxapyroxad è stata ottimizzata per facilitare il passaggio tra le fasi idrofile e lipofile che permettano allo stesso tempo redistribuzione e penetrazione della sostanza attiva sia nella pianta, sia nel fungo. Tale struttura permette alla molecola di avere una azione preventiva eccellente.

Fluxapyroxad è dotato di una efficacia duratura nel tempo. Questa caratteristica è legata alla particolare capacità della molecola di redistribuirsi anche in condizioni di basse temperature. Cio' contribuisce in maniera evidente al mantenimento del tessuto verde della foglia e al raggiungimento di rese elevate.

I formulati commerciali contenenti fluxapyroxad verranno registrati diverse colture. Saranno sempre raccomandati impieghi preventivi, con un numero massimo di trattamenti annui, e in linea con le raccomandazioni del FRAC, in modo da garantirne una duratura attivita' nel tempo, grazie ad una efficace gestione delle resistenza. Dal 2012 è in corso un intenso programma di sperimentazione.

LAVORI CITATI

2012. G.Stammler, K. Klappach: Atti 16t Panhellenic Plant Pathology Congress Thessaloniki

Xemium®= Marchio registrato BASF della sostanza attiva fluxapyroxad