

**Trend Baru dalam Pengendalian Hama:
Pencarian Insektisida Ramah Lingkungan (*Green Insecticides*)**

Karya Tulis Ilmiah

**Disusun oleh:
Jamaludin Al Anshori, M.Sc.**



**Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Padjadjaran
Bandung
2009**

**Trend Baru dalam Pengendalian Hama:
Pencarian Insektisida Ramah Lingkungan (*Green Insecticides*)**

Karya Tulis Ilmiah

Mengetahui
Kepala Lab. Kimia Organik

Bandung, Januari 2009
Penyusun

Tati Herlina,MSi.
NIP. 131 772 457

Jamaludin Al Anshori, M.Sc.
NIP. 132 306 074

ABSTRAK

Insektisida mempunyai peranan yang sangat penting dalam kehidupan kita, bukan hanya untuk perlindungan hasil pertanian saja, akan tetapi untuk mencegah penyebaran hama penyebab penyakit pada manusia seperti malaria. Atas dasar kepentingan ekonomi dan medis, maka rancangan pereaksi efektif yang dapat mengontrol hama penyakit menjadi hal yang sangat penting dalam ilmu pertanian dan sektor industri. Meskipun demikian, penggunaan tak terbatas insektisida sangat beracun selama beberapa dekade telah mengakibatkan dampak yang negatif terhadap lingkungan dan spesies non-target. Maka dari itu pengembangan insektisida selektif dan tidak merusak sangat dibutuhkan. Disini akan diulas beberapa kimia pestisida dengan teknologi terbaru, yang bersifat lebih ramah lingkungan dibandingkan terhadap insektisida klasik. Disini akan dijelaskan tentang sintesis, model aksi dan profil terhadap lingkungan dari senyawa-senyawa piretroid, neonikotinoid, dan pengatur tumbuh serangga. Lebih jauh lagi akan dijelaskan penggunaan insektisida biologis seperti spinosin, azadiraktin, dan *Bacillus thuringiensis* sebagai insektisida sintetis alternatif.

Kata kunci : Insektisida, *green chemistry*, ramah lingkungan, hama

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
ABSTRAK	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN KHUSUS	3
2.1 Pyrethroids	3
2.2 Neonicotinoids	4
2.3 Spinosyns dan Spinosoids.....	6
2.4 Insect Growth Regulators (IGRs)	8
2.5 Neem-based Insecticides : Azadirachtin.....	11
2.6 Insektisida Mikrobial	12
BAB III KESIMPULAN	14
BAB IV DAFTAR PUSTAKA	15

BAB I

PENDAHULUAN

Insektisida mempunyai peranan yang sangat penting dalam kehidupan kita, bukan hanya untuk melindungi hasil pertanian, akan tetapi juga untuk mencegah penyebaran hama berbahaya yang menyebabkan penyakit pada manusia seperti malaria. Perkembangan insektisida yang diawali oleh DDT, yang termasuk golongan organoklor. Dimana penggunaannya pada waktu pertama kali muncul sangat luas karena aktivitas residunya sangat lama. Efek negatif yang ditimbulkannya adalah dapat menyebabkan kerusakan ekosistem daratan dan perairan, serta adanya akumulasi menahun yang bisa menyebabkan gangguan kesehatan pada manusia seperti kerusakan syaraf, penuaan, dan kanker payudara.

Perkembangan selanjutnya pasca DDT adalah insektisida golongan organofosfor yang mampu mengendalikan hama dengan handal dan efektif dengan mekanisme kerja mempengaruhi enzim sistem syaraf secara irreversible. Akan tetapi pada akhirnya diketahui memberikan pengaruh negatif yaitu bisa menginduksi resiko tumor. Selanjutnya muncul golongan karbamat yang lebih selektif terhadap target hama, cepat dinetralisir dan diekskresikan oleh hewan seperti burung, dengan mekanisme kerja mempengaruhi enzim sistem syaraf secara reversible. Akan tetapi pada akhirnya diketahui memberikan pengaruh negatif juga, dimana insektisida golongan ini juga beracun bagi insektisida yang berguna seperti lebah, dan adanya akumulasi tinggi menahun dapat menyebabkan kerusakan fungsi neurofisiologis.

Adanya pertimbangan ekonomi dan kesehatan, maka rancangan zat efektif pengontrol hama tersebut menjadi tugas yang sangat penting dalam ilmu kimia pertanian dan sektor industri. Akan tetapi pemakaian tidak terbatas insektisida yang sangat beracun selama beberapa dekade ini telah memberikan pengaruh negatif terhadap lingkungan dan

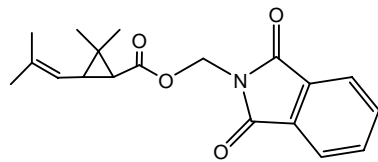
meracuni spesies non-target. Untuk alasan inilah diperlukan suatu pengembangan selektif insektisida yang tidak merusak. Suatu ringkasan pendek tentang beberapa kimia insektisida tingkat lanjut akan disajikan disini, dengan sifat ramah lingkungannya yang dibandingkan terhadap insektisida klasik. Disini akan dijelaskan tentang cara sintesis, cara kerja, dan profil lingkungannya pyrethroids, neonicotinamids, dan pengatur tumbuh serangga. Lebih jauh lagi juga akan diulas tentang penggunaan insektisida biologis seperti spinosyn, azadirachtin, dan *Bacillus thuringiensis* sebagai insektisida sintetis sebagai alternatif yang lebih ramah lingkungan.

BAB II
TINJAUAN KHUSUS

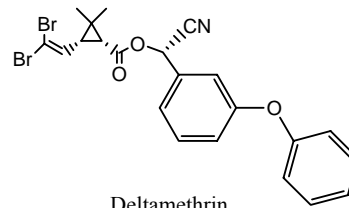
2.1 Pyrethroids

Pyrethroids adalah insektisida sintetik yang merupakan turunan dari 6 pyrethrin alami yang diisolasi dari pyrethrum (ekstrak tanaman bunga *Chrysanthemum cinerariaefolium*). Aktivitas insektisidanya berasal dari afinitasnya yang sangat tinggi terhadap Na⁺-channels, yang dapat menyebabkan neuronal hyperexcitability.

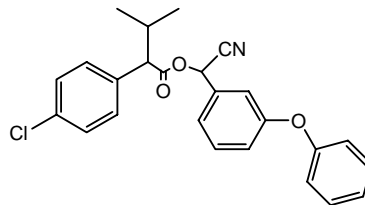
Pyrethroids ini dapat membunuh serangga dengan cepat dengan toksisitas rendah terhadap mamalia, biodegradibilitas dan selektivitasnya bagus.



Tetramethrin



Deltamethrin



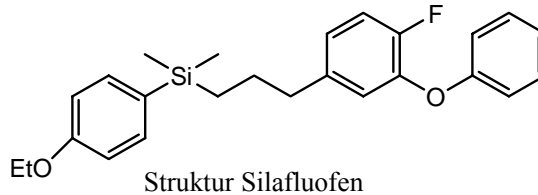
Fenvalerate

Struktur Pyretroids di Pasaran

Toksistas Insektisida terhadap Serangga vs Mamalia

Jenis Insektisida	Rata ₂ LD50 (ug/g)	
	Mamalia (tikus)	Serangga
Karbamat	45 (15)	2,8 (27)
Organofosfor	67 (83)	2,0 (50)
Organoklorin	230 (21)	2,6 (26)
Pyrethroid	2000 (11)	0,45 (35)

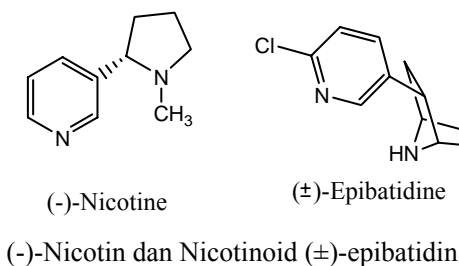
Pengembangan terhadap turunan pyrethrin terus dilakukan setelah diketahui bahwa turunan yang ada dipasaran masih sangat beracun bagi ikan. Sehingga dilakukan modifikasi struktur menjadi senyawa silafluofen. Senyawa ini memiliki toksisitas 10^6 kali lebih rendah daripada senyawa deltamethrin.



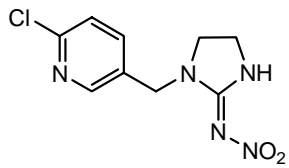
Penelitian pyrethroids sintetik masih terus dilakukan melalui jalur *Green process*, contohnya sistesis kemoenzimatik, adisi 1,2 radikal haloalkana terhadap ikatan polimer olefin dalam suatu sintesis fasa padat.

2.2 Neonicotinoids

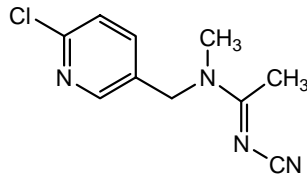
Neonicotinoid adalah insektisida yang mempunyai kemiripan struktur dengan nikotin. Aktivitas insektisidalnya sangat luas khususnya terhadap serangga penghisap dan pengunyah, dengan taraf penggunaan yang rendah melalui mekanisme kerja model baru dengan cara interaksi dengan reseptor target *nicotinic acetylcoline* (nAChRs). Insektisida ini tidak menyebabkan resisten silang terhadap serangga lainnya, serta toksisitasnya selektif dengan toksisitas akut rendah terhadap mamalia, burung, ikan. Akan tetapi menunjukkan toksisitas menahun terhadap mamalia.



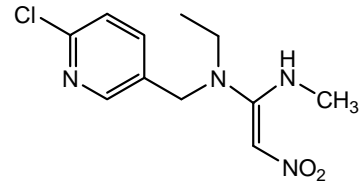
Generasi I: turunan chloronicotinyl



Imidacloprid

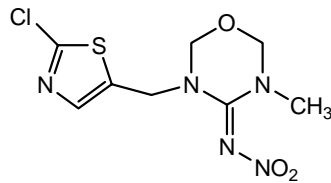


Acetamiprid

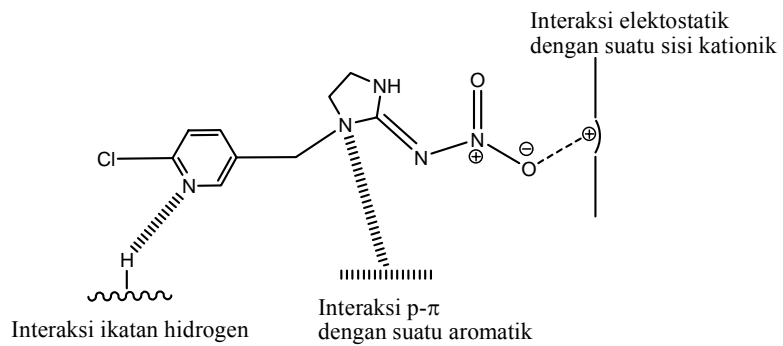
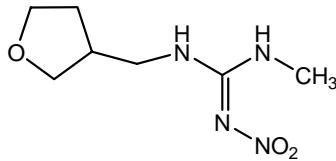


Nitenpyram

Generasi II: turunan thianicotinyl



Generasi III: turunan furanicotinyl



Interaksi neonicotinoids dengan suatu nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) serangga

Mekanisme Kerja Neonicotinoids

Perbandingan potensi beberapa neonicotinamid dengan (-)-nicotin terhadap beberapa jenis belalang

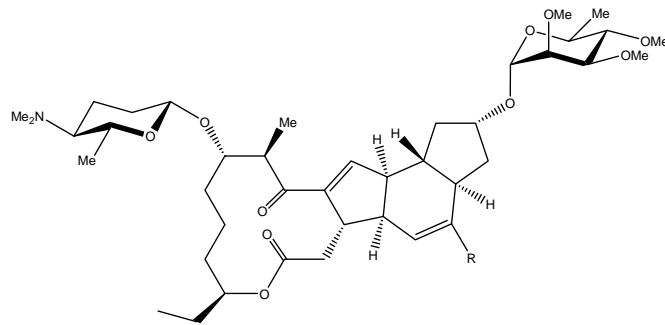
Jenis Insektisida	IC50 (nM)		
	<i>A. Craccivora</i>	<i>M. persicae</i>	<i>L. migratoria</i>
Imidacloprid	2,3 (±0,8)	3,1 (±0,8)	1,5 (±0,2)
Acetamiprid	4,8 (±2,9)	6,3 (±2,4)	2,9 (±0,2)
(-)-Nicotine	840 (±85)	965 (±280)	320 (±180)

Perbandingan afinitas terhadap reseptor serangga dan mamalia

Jenis Insektisida	LD50 (ug/g)	
	Lalat rumah	Tikus
Imidacloprid	0,02 – 0,07	40 – 50
(-)-Nicotine	> 50	6 - 8

2.3 Spinosyns dan Spinosoids

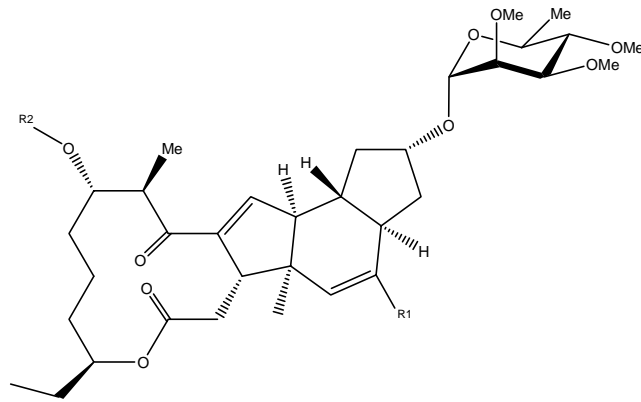
Spinosyn adalah suatu metabolit sekunder, kelas baru lakton turunan makrolida dengan suatu rangka penyusun 21-karbon tetrasiklik yang dihasilkan dari suatu kultur actinomycete *Saccharopolyspora spinosa*. Ada 22 jenis spinosyn yang sudah ditemukan berdasarkan perbedaan derajat metilasinya. Potensi insektisidanya luar biasa terutama terhadap golongan serangga lepidopterans dan dipterans dengan efisiensi terkadang sama dengan pyrethroid. Toksisitas akutnya rendah terhadap mamalia dan burung, sangat aktif, selektif, dan biodegradable dengan mekanisme kerja yang diperkirakan dengan cara interaksi dengan reseptor target *nicotinic acetylcholine* (nAChRs) dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA).



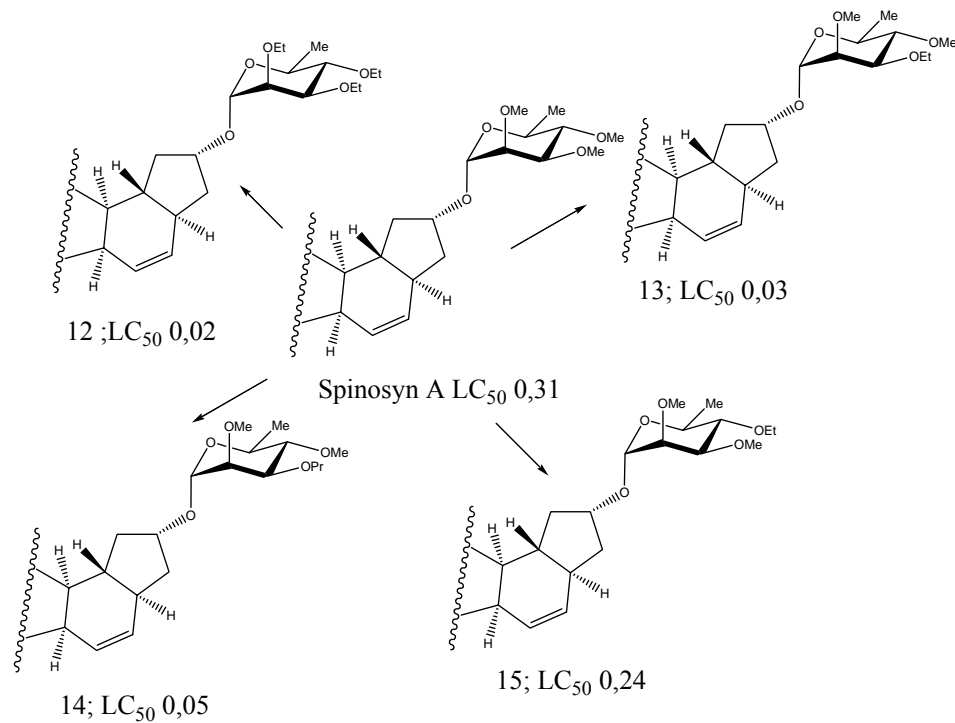
2 Spinosyn A R=H
 3 Spinosyn D R=Me

Spinosyn A dan D

Formulasi bioinsektisida spinosyn adalah A:D (85:15)



Analog spinosyn dari rekayasa genetik actinomycetes



Nilai LC₅₀ (ppm) Spinosyn A dan analognya diukur terhadap larva *H.virescens*

2.4 Insect Growth Regulators (IGRs)

Insect Growth Regulators (IGRs) atau pengatur tumbuh serangga merupakan senyawa yang merubah proses pertumbuhan normal serangga sehingga bisa digunakan untuk mengontrol populasi serangga dengan mekanisme mengganggu metamorfosis, embryogenesis atau reproduksi serangga. IGRs ini memiliki toksisitas rendah terhadap mamalia dan merupakan insektisida spesifik terhadap suatu spesies. Proses kerjanya lambat dan terkadang stabilitasnya rendah.

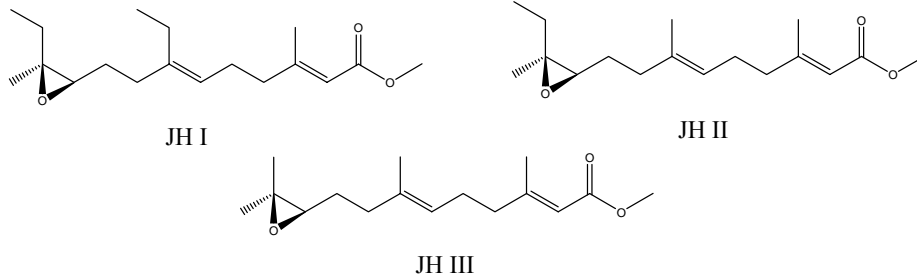
Juvenile hormone-based insecticides

Adalah senyawa sesquiterpenoid yang terlibat dalam 2 proses penting;

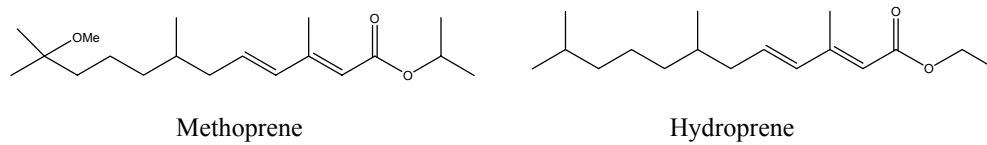
- Mengatur metamorfosis

- Mengatur produksi telur pada serangga betina

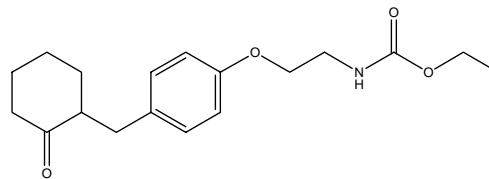
Akan tetapi senyawa ini tidak stabil jika digunakan langsung sebagai insektisida, sehingga dibuat turunannya seperti methoprene, hydroprene. Kedua turunan juvenile hormon ini kurang stabil di luar ruangan dan kerja racunnya lambat.



Hormon Juvenile



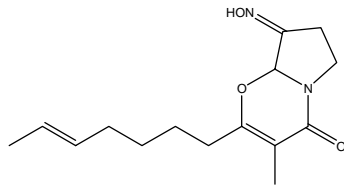
Analog Hormon Juvenile



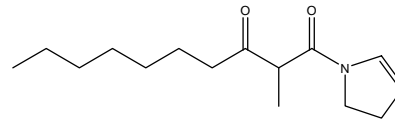
Juvenoid lebih aktif daripada JH I, II, III alami

Hormon juvenile ini mempunyai senyawa – senyawa antagonis seperti ;

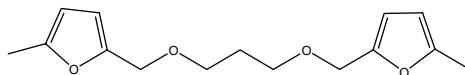
- Breovioxime; metabolit dari *Penicillium Brevicompactum*, Aktivitas inhibisi biosintesisnya sebanding dengan JH III
- Ketoamida; metabolit dari jamur yang sama, aktivitasnya menginduksi percepatan metamorfosis
- Anti-juvenile hormon, aktivitasnya menginduksi metamorfosis prematur



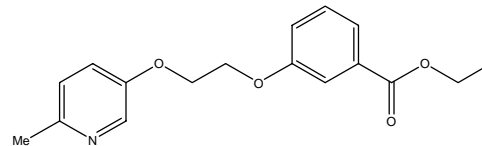
Brevioxime



Ketoamida



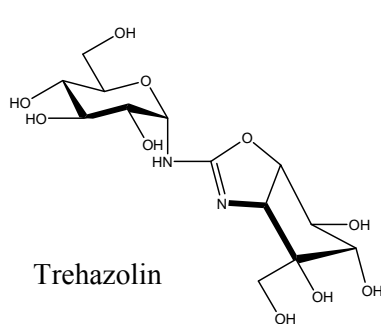
Anti-Juvenil hormon



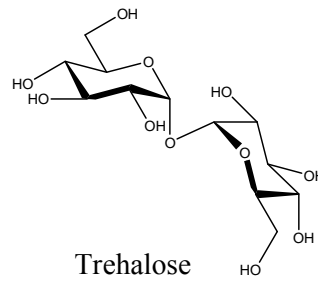
Senyawa – senyawa Antagonis Hormon Juvenil

Inhibitor Sintesis Kitin

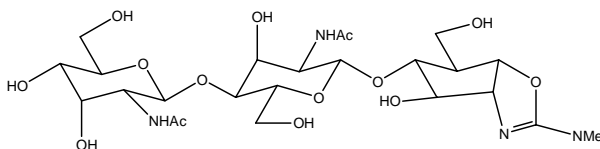
- Trehazolin *in vitro*; adalah inhibitor enzim trehalase (enzim untuk hidrolisis trehalose [precursor karbohidrat kitin])
- Allosamidin; adalah inhibitor enzim kitinase (enzim untuk hidrolisis kitin)



Trehazolin

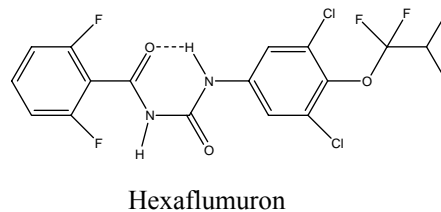
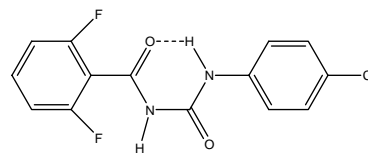
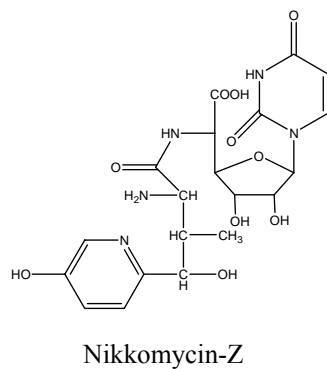


Trehalose

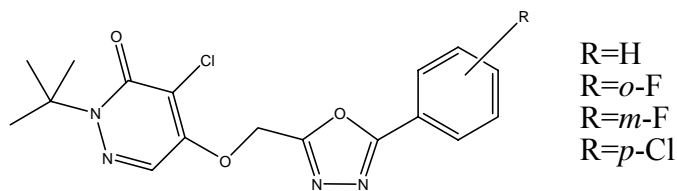


Allosamidin

- Nikkomycin; dihasilkan dari kultur *Streptomyces tendae*, sebagai inhibitor sintesis kitin paling kuat
- Difluorobenzuron; adalah inhibitor dengan efisiensi tinggi dan selektif terhadap tingkat larva lepidopteran, tidak bersifat akut dan kronis, aman bagi ikan dan invertebrata akuatik
- Heksaflumuron; menunjukkan aktivitas kuat terhadap larva anai-anai



- Senyawa beraktivitas *antifeedant* terhadap larva beberapa serangga seperti *Pseudaletia separata*, *Pieris rapae*, *Plutella xylostella* dan *Bombyx mori*.

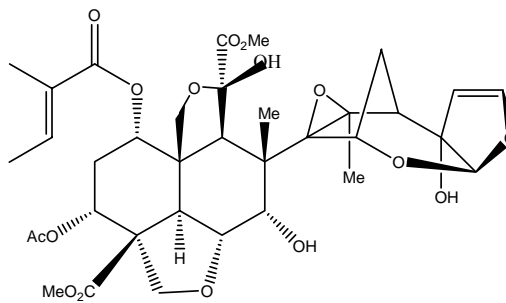


2.5 Neem-based Insecticides : Azadirachtin

Senyawa ini adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh tumbuhan yang bersifat toksik terhadap serangga. Lebih dikenal dengan istilah *Botanical Insecticide*. Contoh lain adalah seperti rotenone, *d*-limonene, sabadilla, ryania, pyrethrum dan nicotin.

Azadirachtin ini merupakan insektisida botani yang paling bagus dengan aktivitas terhadap lebih dari 200 spesies serangga. Aktivitas yang dimilikinya antara lain sebagai antifeedant, IGRs, mengganggu kesuburan, membunuh serangga fitofagus tanpa membunuh serangga menguntungkan.

Masa hidup azadirachtin ini pendek dan mudah terurai dengan toksisitas rendah terhadap mamalia, walaupun toksik terhadap ikan dan invertebrata di perairan.



Azadirachtin

2.6 Insektisida Mikrobial

Insektisida mikrobial adalah insektisida yang menggunakan organisme hidup untuk mengontrol hama yang bersifat ramah lingkungan, seperti virus, bakteri, jamur, pemakan serangga, tanaman yang dimodifikasi (biopestisida). Sifat insektisida ini aman terhadap organisme non-target, manusia dan lingkungan.

Baculoviruses

Adalah virus dengan DNA terpilin ganda yang mengontrol banyak spesies serangga secara efektif, spesifisitasnya tinggi, fatogenisitasnya cukup, mudah memanipulasi genetiknya dan masalah residunya minimal.

Kelemahannya adalah ; kecepatan aktivitasnya lambat, spesifisitasnya terlalu sempit dan tidak stabil di lingkungan, nonaktif jika terkena sinar UV.

Bacillus thuringiensis (Bt)

Adalah bakteri tanah yang terbentuk melalui endospora. Dapat menghasilkan protein yang bersifat insektisida (δ -endotoksin)/protein kristal (Icps atau Cry protein) yang akan berikatan dengan reseptor spesifik dalam sel larva, sehingga terjadi lisis sel/pecah. Bakteri ini digunakan terhadap ulat bulu, nyamuk, dan larva lalat hitam. Sifatnya tidak beracun bagi manusia dan mamalia dan aman bagi spesies non-target serta biodegradable.

BAB III

KESIMPULAN

Pentingnya penanganan hama telah menghantarkan kepada pengembangan macam-macam insektisida yang dapat mencegah kehilangan hasil pertanian dan penyebaran penyakit. Studi toksikologi berdasarkan pada pengaruh akut dan kronis, telah mengungkapkan bahwasannya insektisida klasik sangat toksik bukan hanya terhadap spesies serangga non-target akan tetapi juga terhadap mamalia dan manusia.

Konsekuensi daripada hal tersebut diperlukan pencarian alternatif pengontrol hama yang lebih aman. Sehingga banyak penelitian dilakukan untuk mendapatkan zat-zat yang dimodifikasi secara kimia agar aktivitas, selektivitas terhadap serangga semakin meningkat dan toksisitas terhadap lingkungannya rendah. Studi kombinasi melalui pendekatan sintetik baru dan biologis serta fisiologis telah menghasilkan persiapan insektisida dengan profil lingkungan yang lebih baik dengan aksi mekanisme yang berbeda dan resiko bagi sistem kehidupan yang dikurangi.

Bagaimanapun juga insektisida sintetik sebagai alternatif yang ramah lingkungan, dan zat-zat biologis (biopestisida) jangan sampai terlupakan. Karena sifatnya yang zat dengan resiko rendah, tidak bersifat akut / kumulatif terhadap manusia dan cukup spesifik. Dimana sifat ini tidak ditemukan pada insektisida sintetik.

BAB IV

DAFTAR PUSTAKA

1. J. E. Casida and G. B. Quistad, *Annu. Rev. Entomol.*, 1998,43, 1.
2. I. Ishaaya, *Arch. Insect Biochem Physiol.*, 2003, 54, 144.
3. W. B Wheeler. *J. Agric. Food C'hem.*, 2002, 50, 4151.
4. M, Perugini, M. Cavaliere, A. Giammarino, P. Mazzone, V. Olivieri and M. Amorena, *Chemosphere*, 2004, 57, 391.
5. L. Lopez-Carrillo, L. Torres-Arreola, L. Torres-Sanchez, F. Espinosa-Torres, C, Jimenez, M. Cebrian, S. Waliszewski and O. Saldate, *Environ. Health Perspect.*, 1996, 104, 584.
6. B. van Wendel de Joode, C. Wesseling, H. Kromhout, P. Monge, M. Garcia and D. Mergler, *Lancet*, 2001, 357, 1014.
7. B. Weiss, *Neurotoxicology*, 2000, 21, 67.
8. M. Zumbado, M. Goethals, E. E. Alvarez-Leon, O. P. Luzardo, F. Cabrera, L. Serra-Majem and L. Dommiguez-Boada, *Sci. Total Environ.*, 2005, 339, 49.
9. M. Giiven, M. Sungur, B. Eser, I. Sari and F. Altuntas, *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, 2004, 42, 617.
10. F. Kamel and J. A. Hoppin, *Environ. Health Perspect.*, 2004, 112, 950.
11. B. Walker, Jr. and J. Nidiry, *Inhalation Toxicol*, 2002,14,975.
12. C. Perry and H. Soreq, *Leuk. Res.*, 2004, 28, 905.
13. G. W. Ware and D. M. Whitacre, *The Pesticide Book*, Thomson Publications, Fresno, California, 6th edn., 2004.
14. EPA, *Cumulative organophosphorus risk assessment*, <http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op> (released June 10, 2002).
15. M. A. Sogorb and E. Vilanova, *Toxicol. Lett.*, 2002, 128,215.
16. L. Roldan-Tapia, T. Parron and F. Sanchez-Santed, *Neurotoxicol. Teratol.*, 2005, 27, 259.
17. A. Hernandez, M. A. Gomez, G. Pena, F. Gil, L. Rodrigo, E. Villanueva and A. Pia, *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2004, 67, 1095.
18. EPA, *Federal Register Environmental Docunrents*, 2004, 69, 5340.

19. J. Hemingway and H. Ranson, *Annu. Rev. Entomol.*, 2000, 45, 371.
20. A. F. Grapov, *Russ Chem. Rev.*, 1999, 68, 697.
21. *Chemistry. Agriculture and Environment*, ed. M. L. Richardson, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991.
22. T. S. Dhadi¹a, G. R. Carlson and D. P. Le, *Annu. Rev. Entomol.*, 1998, 43, 545.
23. D. M. Soderlund, J. M. Clark, L. P. Sheets, L. S. Mullin, V. J. Piccirillo, D. Sargent, J. T. Stevens and M. L. Weiner, *Toxicology*, 2002, 171, 3.
24. Y. Katsuda, *Pestic. Sci*, 1999, 55, 775.
25. M. Elliot, in *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry. Toxicology. and Uses*, ed. J. E. Casida and G. B. Quistad Oxford University Press, New York, 1995, p. 3.
26. T. Narahashi, *Mini Rev. Med Chem.*, 2002, 2, 419.
27. N. Matsuo, *Pestic. Sci*, 1998, 52, 21.
28. O. N. Burchak, A. M. Chibiryayev and A. V. Tkachev, *Russ. Chern. Bull.*, 2002, 51, 1308.
29. G. Shan, R. P. Hammer and J. A. Ottea, *J Agric. Food Chem.* 1997,45,4466.
30. C. H. Walker, *Ecotoxicology*, 2003, 12, 307.
31. B. Gassner, A. Wuthrich, G. Scholtysik and M. Solioz, *J. PharnlacoL Exp. Ther.*, 1997,281, 855.
32. T. Schettgen, U. Heudorf, H. Drexler and J. Angerer, *Toxicol. Lett.*, 2002 134, 141.
33. D. E. Ray and P. J. Forshaw, *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, 2000, 38, 95.
34. K.-H. Kuhn, B. Wieseler, G. Leng and H. Idel, *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, 1999.
35. I. Kakko, T. Toimela and H. Tahti *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2004, 15, 95.
36. T. J. Shafer, D. A. Meyer and K. M. Crofton, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2004, 15, 95.
37. K. Nishimura and H. Okimoto, *Pes Manag. Sci.*, 2001, 57, 509.
38. X. Zou and Z. Qiu, *J. Fluorin Chem.*, 2002, 116, 173.
39. Y. Nishii, N. Maruyama, K. Wakasugi and Y. Tanabe, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, 9, 33.

40. M. G. Ford, N. E. Hoare, B. Hudson, T. G. Nevell and J. A. Wyatt, in *Molecular Modeling and Prediction of Bioactivity*, ed. K. Gundertofte and F. S. Jorgensen, Kluwer Academic/Plenum Press, New York, 1998, p. 303.
41. A. Fishman, D. Kellner, D. Ioffe and E. Shapiro, *Org. Process Res. Dev.*, 2000, 4, 77.
42. A. Fishman and M. Zviely, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 107.
43. H. M. S. Kumar, P. P. Chakravarthy, M. S. Rao, P. S. R. Reddy and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 7817.
44. M. Tomizawa and J. E. Casida, *Annu. Rev. Entomol.*, 2003, 48, 339.
45. I. Yamamoto, *Rev. Toxicol.*, 1998, 2, 61.
46. K. Matsuda, S. D. Buckingham, D. Kleier, J. J. Rauh, M. Grauso and D. B. Sattelle, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001, 22, 573.
47. P. Maienfisch, F. Brandl, W. Kobel, A. Rindlisbacher and R. Senn, in *Nicotinoid Insecticides and the nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed. I. Yamamoto and J. E. Casida, Springer-Verlag, Tokyo, 1999, p. 177.
48. M. Tomizawa, D. L. Lee and J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, 2000, 48, 6016
49. M. Tomizawa, N. Zhang, K. A. Durkin, M. M. Olmstead and J. E. Casida, *Biochemistry*, 2003, 42, 7819.
50. N. Zhang, M. Tomizawa and J. E. Casida, *J. Med Chem.*, 2002, 45, 2832.
51. M. Tomizawa and J. E. Casida, *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.*, 2005, 45, 247.
52. T. Narahashi, M. L. Roy and K. S. Ginsburg, *Neurotoxicology*, 1994, 15, 545.
53. G. Ware, in *Pesticides: Theory and Application*, ed. W. H. Freeman, New York, 1983, p. 308.
54. P. Maienfisch, H. Huerlimann, A. Rindlisbacher, L. Gsell, H. Dettwiler, J. Haettenschwiler, E. Sieger and M. Walti, *Pest Manag. Sci.*, 2001, 57, 165.
55. S. Kagabu, *Rev. Toxicol.*, 1997, 1, 75.
56. *The Pesticide Manual*, ed. C. D. S. Tomlin, BCPC, Farnham, Surrey, UK, 12th edn., 2000, p. 537.
57. T. Wakita, K. Kinoshita, E. Yamada, N. Yasui, N. Kawahara, A. Naoi, M. Nakaya, K. Ebihara, H. Matsuno and K. Kodaka, *Pest Manag. Sci.*, 2003, 59, 1016.
58. A. S. Moffat, *Science*, 1993, 261, 550.

59. P. Maienfisch, M. Angst, F. Brandl, W. Fischer, D. Hofer, H. Kayser, W. Kobel, A. Rindlisbacher, R. Senn, A. Steinemann and H. Widmer, *Pest Manag. Sci*, 2001, 57, 906.
60. H. Wellmann, M. Gomes, C. Lee and H. Kayser, *Pest. Manag Sci.*, 2004, 60, 959.
61. H.-J. Kim, S. Liu, Y.-S. Keum and Q. X. Li, *J. Agric. Food Chem.*, 2003,51,1823.
62. P. Maienfisch, H. Huerlimann and J. Haettenschwiler, , *Tetrahedron Lett.*, 2000,41, 7187.
63. J. G. Samaritoni, D. A. Demeter, J. M. Gifford, G. B. Watson, M. S. Kempe and T. J. Bruce, *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51, 3035.
64. S. Kagabu, Y. Itazu and K. Nishimura, *J. Pestic. Sci*, 2004, 29, 40.
65. (a) B. Debnath, S. Gayen, A. Basu, B. Ghosh, K. Snkanth and T. Jha, *Bioorg. Med Chem.*, 2004, 12, 6137; (b) B. Debnath, S. Gayen, S. Naskar, K. Roy and T. Jha, *Drug Des. Discovery*, 2003,18,81.
66. H. Kayser, C. Lee, A. Decock, M. Baur, J. Haettenschwiler and Maienfisch, *Pest Manag. SCI.*, 2004, .60, 945.
67. N. Zhang, M. Tomizawa and J. E. Casida, *J.org. Chem.*, 2004, 69, 876.
68. I.-W. Wu, J.-L. Lin and E.-T. Cheng, *J Toxicol., Clin.Toxicol.*,2001, 39, 617.
69. L. Sheets, *Imidacloprid. A Neonicotinoid Insecticide*, In *Handbook of Pesticide Toxicology*, ed. R. Kreiger, Academic Press, New York, 2nd edn., 2001, vol. 2, p. 1.
70. G. D. Crouse and T. C. Sparks, *Rev. Toxicol.*, 1998,2, 133.
71. H. A Kirst, K. H. Michel, J. W. Martin, L. C. Creemer, E. H. Chio, R. C. Yao, W. M. Nakatsukasa, L. D. Boeck, J. L. Occolowitz, J. W. Paschal. J. B. Deeter, N. D. Jones and G. D. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 4839.
72. T. C. Sparks, P. B. Anzeveno, J.G. Martynow, J. M. Gifford, M. B. Hertlein, T. V. Worden and H. A. Kirst, *Pestic. Biochem.Physiol.*, 2000 67 187.
73. (a) S. Ito and Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 25, 2557; (b) S. Aizawa, H. Akutsu, T. Satomi, T. Nagatsu, R. Taguchi and A. Seino, *J. Antibiot.*, 1979,32, 193.
74. G. D. Thompson, R. Dutton and T. C. Sparks, *Pest Manag. Sci.*, 2000, 56, 696.
75. T. C. Sparks, G. D. Thompson, H. A. Kirst, M. B. Hertlein, L. L. Larson, T. V. Worden and S. T. Thibault, *J. Econ. Entomol.*, 1998,91, 1277.
76. V. L. Salgado, J. J. Sheets, G. B. Watson and A. Schmidt, *Pestic Biochem. Physiol*, 1998, 60, 103.

77. C. B. Cleveland, M. A. Mayes and S. A. Cryer, *Pest Manag. Sci*, 2002, 58, 70.
78. *Green Chem.*, 1999, 1, G88.
79. T. C. Sparks, G. D. Crouse and G. Durst, *Pest Manag. Sci*, 2001, 57,896.
80. M. A. Mayes, G. D. Thompson, B. Husband and M. M. Miles, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 2003, 179,37.
81. V. L. Salgado, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1998, 60, 91.
82. R. Nauen, U. Ebbinghaus and K. Tietjen, *Pestic. Sci*, 1999,55, 608.
83. G. B. Watson, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 2001, 71, 20.
84. D. A. Evans and W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993,115, 4497.
85. (a) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni and G. F. Smith, *J. Am Chem. Soc.*, 1998, 120, 2543; (b) L. A. Paquette, I. Collado and M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 2553.
86. D. J. Mergott, S. A. Frank and W. R. Roush, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 11955.
87. G. D. Crouse, T. C. Sparks, J. Schoonover, J. Gifford, J. Dripps, T. Bruce, L. L. Larson, J. Garlich, C. Hatton, R. L. Hill, T. V. Worden and J. G. Martynow, *Pest Manag. Sci*, 2001, 57, 54, 177.
88. C. V. De Amicis, P. R. Graupner, J. A. Erickson, J. W. Paschal, H. A. Kirst, L. C. Creemer and P. E. Fanwick, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8431.
89. H. A. Kirst, K. H. Michel, E. H. Chio, R. C. Yao, W. M. Nakatsukasa, L. Boeck, J. L. Occolowitz, J. W. Paschal, J. B. Deeter and G. D. Thompson, in *Microbial Metabolites*, ed. C. Nash, W. C. Brown, Dubuque, Iowa, 1991, vol. 32, p. 109.
90. C. Waldron, P. Matsushima, P. R. Rosteck, Jr., M. C. Broughton, J. Turner, K. Madduri, K. P. Crawford, D. J. Merlo and R. H. Baltz, *Chem. Biol*, 2001, 8, 487.
91. D. J. Mergott, S. A. Frank and W. R. Roush, *Org. Lett.*, 2002, 4, 3157.
92. S. A. Frank and W. R. Roush, *J. Org. Chem*, 2002, 67, 4316.
93. M. Banwell, D. Hockless, B. Jarrott, B. Kelly, A. Knill, R. Longmore and G. Simpson, *J. Chem. Soc.. Perkin Trans. 1*, 2000,3555.
94. L. A. Paquette. Z. Gao, Z. Ni and G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1997,38, 1271.
95. K. Madduri, C. Waldron, P. Matsushima, M. C. Broughton, K. Crawford, D. J. Merlo and R. H. Baltz, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2001,27,399.

96. C. J. Martin, M. C. Timoney, R. M. Sheridan, S. G. Kendrew, B. Wilkinson, J. Staunton and P. F. Leadlay, *argo Biomol. Chem.*, 2003, 1,4144.
97. S. Gaisser, C. J. Martin, B. Wilkinson, R. M. Sheridan, R. E. Lill, A. J. Weston, S. J. Ready, C. Waldron, G. D. Crouse, P. F. Leadlay and J. Staunton, *Chem Commun.*, 2002, 618.
98. Q. Huang, X. Qian, G. Song and S. Cao, *Pest Manag. Sci.*, 2003, 59,933.
99. G. E. Abo-Elghar, A. E. El-Sheikh, F. M. El-Sayed, H. M. El- Maghraby and H. M. El-Zun, *Pest. Manag. Sci.*, 2004, 60, 95.
100. T.-X. Liu and P. A. Stansly, *Biol. Control*, 2004, 30, 298.
101. M. Sundaram, S. R. Palli, P. J. Krell, S. S. Sohi, T. S. Dhadialla and A. Retnakaran, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 1998. 28, 693.
102. L. I. Gilbert, N. A. Granger and R. M. Roe, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2000, 30, 617.
103. T. Okochi and K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2145.
104. Z. Wimmer, D. Saman, V. Nemeč and W. Francke, *Helv. Chim -Acta*, 1994,77,561.
105. A. Retnakaran, J. Granett and T. Ennis, in *Comprehensive insect Physiolog., Biochemistry and Pharmacology*, ed. G. A. Kerkut and L. I. Gilbert, Pergamon Press, Oxford, 1985, vol. 12, p. 529.
106. US EPA, *Update of the Methoprene RED Fact Sheet*, <http://epa.gov/oppsrdl/reregistration/methoprene/index.htm>.
107. US EPA, *Reference Dose Tracking Report*, US EPA, Office of Pesticide Programs, US Government Printing Office, Washington, DC, 1997.
108. E. T. Yamansarova, A. G. Kukovinets, O. S. Kukovinets, R. A. Zainullin, F. Z. Galin, R. V. Kunakova, V. V. Zorin and G. A. Tolstikov, *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, 37, 246.
109. Z. Wimmer, D. Saman, J. Kuldova, I. Hrdy and B. Bennettova, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1305.
110. M. Castillo, P. Moya, F. Couillaud, M. D. Garcera and R. Martinez-Pardo, *Arch. insect Biochem. Physiol.*, 1998, 37, 287.
111. P. Moya, M. Castillo, E. Primo-Yufero, F. Couillaud, R. Martinez-Manez, M. D. Garcera, M. A. Miranda, J. Primo and R. Martinez-Pardo, *J.Org. Chem.*, 1997,62,8544.
112. P. Moya, A. Cantin, M. Castillo, J. Primo, M. A. Miranda and E. Primo-Yufero, *J. Org. Chem.*, 1998,63,8530.

113. W. S. Bowers, G. C. Unnithan, J. Fukushima, J. Toda and T. Sugiyama, *Pestic. Sci.*, 1995,43, 1.
114. I.-H. Kim and E. Kuwano, *J. Fac. Agric.. Kyushu Univ.*, 2001, 45, 509.
115. H. Ishiguro, N. Fujita, I.-H. Kim, T. Shiot.o;uki and E. Kuwano, *Biosci Biotechnol. Biochem*, 2003, 67, 2045.
116. D. R. Houston, B. Synstad, V. G. H. Eijsink, M. J. R. Stark, I. M. Eggleston and D. M. F. van Aalten, *J. Med Chem*, 2004, 47,5713.
117. E. Cohen, *Pest Manag. Sci*, 2001,57,946.
118. A. Berecibar, C. Granjean and A. Siriwardena, *Chem. Rev.*, 1999, 99,779.
119. O. Ando, H. Satake, K. Itoi, A. Sato, M. Nakajima, S. Takahashi, H. Haruyama, Y. Ohkuma, T. Kinoshita and R. Enokita, *J. Antibiot.*, 1991,44,1165.
120. X. Qian, Z. Liu, Z. Li, Z. Li and G. Song, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, 49, 5279.
121. (a) M. T. Crimmins and E. A. Tabet, *J. argo Chenl*, 2001, 66, 4012; (b) O. Lopez, I. Maya, J. Fuentes and J. G. Fernandez- Bolanos, *Tetrahedron*, 2004, 60, 61.
122. T. Ando, B. Tecele, R. F. Toia and J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, 1990,38,1712.
123. A. E. Bayoumi, Y. Perez-Pertejo, H. Z. Zidan, R. Balana-Fouce, C. Ordonez and D. Ordonez, *Ecotoxicol. Environ. Saf*, 2003,55, 19.
124. A. Sapone, L. Pozzetti, D. Canistro, M. Broccoli, G. Bronzetti, G. Potenza, A. Affatato, G. L. Biagi, G. Cantelli-Forti and M. Paolini, *Food Chem Toxicol.*, 2005,43, 173.
125. M. E. Hurtt, G. D. Cappon and A. Browning, *Food Chem. Toxicol.*, 2003, 41,611.
126. G. E. Abo-Elghar, P. Fujiyoshi and F. Matsumura, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2004, 34, 743.
127. A. Peppuy, A. Robert, J.-P. Delbecque, J.-L. Leca, C. Rouland and C. Bordereau, *Pestic. Sci*, 1998,54,22.
128. US EPA, Green Chemistry, 2000 Designing Safer Chemicals Award, <http://www.epa.gov/gcc/dscaOO.html>.
129. S. Cao, X. Qian, G. Song, B. Chai and Z. Jiang, *J. Agric. Food Chem*, 2003,51,152.
130. G. Brahmachari, *ChemBioChem*, 2004, 5, 408.
131. J. A. Immaraju, *Pestic. Sci.*, 1998,54,285
132. A. Murai, *J. Toxicol.. Toxin Rev.*, 2003, 22, 617.
133. R. B. Raizada, M. K. Srivastava, R. A. Kaushal and R. P. Singh, *Food Chem. Toxicol.*, 2001, 39, 477.

134. S. J. Boeke, M. G. Boersma, G. M. Alink, J. J. A. van Loon, A. van Huis, M. Dicke and I. M. C. M. Rietjens, *J. Ethnopharmacol.*, 2004,94,25.
135. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli and M. Follmann, *Angew. Chem.. Int. Ed.*, 2003,42,3637.
136. J. Ishihara, Y. Ikuma, S. Hatekeyama, T. Suzuki and A. Murai, *Tetrahedron*, 2003,59, 10287.
137. T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, Y. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh and A. Murai, *Org. Lett.*, 2002, 4,2877.
138. T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley and J. S. Scott, *Org. Lett.*, 2002,4,3847.
139. D. Haag, X.-T. Chen and B. Fraser-Reid, *Chem Commun.*, 1998, 2577.
140. H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori and T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, 1997,38,4429.
141. P. Warrior, *Pest Manag. Sci.*, 2000, 56, 681.
142. M. E. Whalon and B. A. Wingerd, *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 2003,54,200.
143. A. B. Inceoglu, S. G. Kamita, A. C. Hinton, Q. Huang, T. F. Severson, K.-D. Kang and B. D. Hammock, *Pest. Manag. Sci.*, 2001,57,981.
144. L. K. Miller, in *The Viruses*, ed. H. F.-C. Wagner and R. R. Wagner, Plenum Press, New York, 1997.
145. B. C. Black, L. A. Brennan, P. M. Dierks and I. E. Gard, in *The Baculoviruses*, ed. L. K. Miller, Plenum Press, New York, 1997, p.341.
146. J. Barsoum, R. Brown, M. McKee and F. M. Boyce, *Hum. Gene Ther.*, 1997,8, 2011.
147. R. D. Possee, A. L. Barnett, R. E. Hawtin and L. A. King, *Pestic Sci.*, 1997, 51, 462.
148. A. Chattopadhyay, N. B. Bhallagar and R. Bhatnagar, *Crit. Rev. Microbiol.*, 2004, 30, 33.
149. A. I. Aronson and Y. Shai, *FEMS Microbiol. Lett.*, 2001, 195, 1.
150. F. S. Betz, B. G. Hammond and R. L. Fuchs, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2000, 32, 156.
151. J. P. Siegel, *J. invertebr. Pathol.*, 2001, 77,13.
152. *EPA Registration Eligibility Decision (RED) Bacillus thuringiensis*, EPA 738-R-98-004, March 1998.