

STRUKTURA A REAKTIVITA KARBAMÁTŮ

JAROMÍR MINDL

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Jaromir.Mindl@upce.cz

Došlo dne 22.II.1999

Klíčová slova: karbamáty, kinetika solvolýzy, mechanismus solvolýzy, chránící skupiny, N-demethylace

Obsah

1. Úvod
2. Struktura karbamátů
3. Kyselost karbamátů
4. Termální rozklad karbamátů
5. Reakce karbamátů s nukleofily
6. Cyklizace karbamátů
7. Reakce probíhající na dusíku
8. Syntetické využití karbamátů
 - 8.1. Karbamáty jako chránící skupiny
 - 8.2. N-demethylace dialkylmethylaminů přes stadium karbamátů
9. Závěr

1. Úvod

Karbamáty tvoří početnou skupinu organických látek, jejichž zastoupení v přírodě bylo v posledních dvaceti letech podstatně ovlivněno zásahem lidské činnosti¹. Od doby, kdy Wohler² připravil ethylkarbamát (uretan, 1840), byly syntetizovány karbamáty s řadou užitečných vlastností jako agrochemikálie³, pomocné textilní přípravky⁴, plastické hmoty a zejména důležitá aktivní farmaka pro léčbu Alzheimerovy choroby⁵, nádorových onemocnění⁶, nebo HIV⁷. Souhrnný referát o karbamátech byl publikován naposledy Adamsem a Baronem⁸ roku 1965. Pokroky ve výzkumu těchto látek byly učiněny na základě jejich praktické využitelnosti a jsou do dnešních dnů velmi rozsáhlé. Následující článek stručně informuje čtenáře o struktuře, reakcích a syntetickém využití karbamátů z vlastních prací autora, nebo těch, které byly publikovány v literatuře v posledních deseti letech.

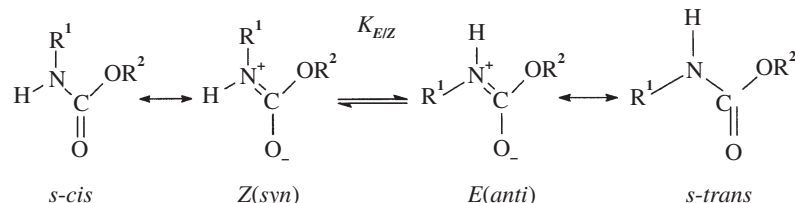


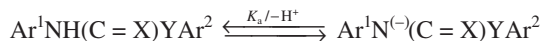
Schéma 1

2. Struktura karbamátů

Trojvazné uskupení -O-CO-N< charakterizující karbamáty je planárním útvarem. Vazby C-O a C-N mají charakter částečných dvojných vazeb, jehož příčinou je n,π konjugace a důsledek rotační bariery cca 50 a 70 kJ.mol⁻¹. Řád C-N a C-O vazeb je nižší než u amidů, nebo esterů karboxylových kyselin⁹. Karbamáty jsou kapaliny nebo krystalické látky vytvářející pevné vodíkové vazby¹⁰ mezi skupinami NH...O-C a NH...O=C. Rigidní systém molekuly vykazuje existenci E a Z rotamerů¹¹, kde $K_{EIZ} = 2-20$ (schéma 1).

3. Kyselost karbamátů

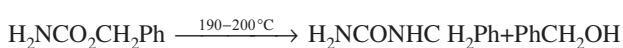
Cyklické i necyklické karbamáty s vodíkem na dusíku jsou velmi slabými N-kyselinami. Hodnoty jejich pK_a se značně liší, např. v DMF pro ethylkarbamát (25.1), 2-oxazolidon (20.9), 2-oxazolon (15.0) nebo benzoxazol-2-on (12.1), cit.¹² Příčinou zvýšené kyselosti karbamátů může být aromatický charakter jejich konjugovaných bází nebo vliv elektronegativních skupin připojených z některé strany ke karbamátové strukturní jednotce. Rovněž náhrada jednoho nebo obou kyslíkových atomů za síru vede ke zvýšení kyselosti. Konjugované báze benzoxazol-2-onů jsou stabilní systémy, které ionizují dokonce ve vodných roztocích alkalických hydroxidů bez rozkladu. Konjugované báze acyklických karbamátů nebo karbamátů s cykly >5 jsou nestálé a podléhají eliminaci na isokyanáty. Pro aromatické karbamáty a thioanalogy typu Ar¹NH(C=X)YAr², pro které existuje rovnováha



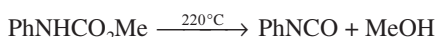
stoupá K_a v řadě (X = Y = O) < (X = O, Y = S) < (X = S, Y = O) < (X = Y = S). Zvýšení kyselosti O-arylthiokarbamátů je spojeno s nižší tendencí síry vytvářet C = S vazbu překryvem 2p_π – 3p_π ve srovnání s C = O a tedy s přítomností pozitivněji nabitého uhlíku. U S-aryl-thiokarbamátů a dithiokarbamátů je zkřížená konjugace méně významná, než u karbamátů, což vede k vyšší stabilizaci jejich konjugovaných bází^{13,14}.

4. Termální rozklad karbamátů

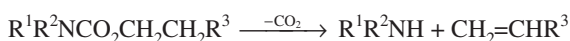
Při zahřívání alkyl nebo arylkarbamátů dochází k jejich rozkladu. Některé primární karbamáty se rozkládají již při zahřívání při teplotě nižší než b.v. na estery kyseliny allofanové¹⁵:



Sekundární karbamáty se termicky štěpí na isokyanáty:



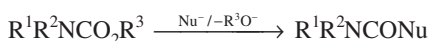
Tento postup byl vypracován pro průmyslovou výrobu¹⁶ a byl rovněž aplikován pro výrobu diisokyanátů¹⁷. Alifatické terciární karbamáty jsou tepelně stabilní mimo esterů, které mají na β -uhlíku alkoxy skupiny vodíků. Ty se rozkládají při teplotách 350 °C na sek. aminy a alkeny¹⁸:



V případě, že R^3 skupina je trimethylsilyl, dochází k rozkladu již při jejich zahřívání ve vrocím tetrahydrofuranu¹⁹.

5. Reakce karbamátů s nukleofily

Nukleofilní činidla za přítomnosti vhodných rozpouštědel poskytují s karbamáty produkty transesterifikace, aminolýzy, hydrolyzy, resp. cyklizace:



Aromatické karbamáty jsou reaktivnější než karbamáty alifatické. Zásadní vliv na rychlost a mechanismus reakce karbamátů s nukleofily má přítomnost vodíku na dusíku a struktura odstupující skupiny. Nukleofilní substituce na karbamátech mohou probíhat (a) přímou reakcí na karbonylu přes tetrahedrání intermediát, a jeho štěpením (A-E). Takto reagují alifatické karbamáty a všechny N,N-disubstituované karbamáty, (b) nepřímo přes konjugovanou bázi a isokyanát (E1cB). Tento způsob reakce je typický pro aromatické prim. a sek. karbamáty a O-karbamoyloximy²⁰, (c) „concerted“ (synchrónní výměna) $\text{S}_{\text{N}}2$. Současný vznik a zánik vazeb podle tohoto typu byl pozorován v případech tvorby cyklických karbamátů z karbamátů acyklických²¹ (schéma 2).

Transesterifikace se provádí v roztoku alkoholu a přísluš-

ného alkoholátu²² nebo za přítomnosti katalytického množství bazických činidel (např. isopropylalkoholátu titaničitého), vytvářejících s alkoholem nukleofilní reagent. V těchto případech je vhodné oddestilování níževroucího alkoholu (R^3OH) v průběhu reakce²³. Metoda však není vhodná pro přípravu arylkarbamátů z alkykarbamátů. Pro tyto případy se provádí transesterifikace za přítomnosti POCl_3 , cit.²⁴

Aminolýzou karbamátů vznikají močoviny. Reakce se provádí většinou účinkem samotného aminu. Přídavek silnýchází jako je 4-dimethylaminopyridin vede k urychlení aminolýzy, často jako důsledek změny mechanismu²⁵.

Při reakci aminů s 1-(terc. butoxykarbonyl)benzotriazolem nedochází k aminolýze, nýbrž k transaminaci, neboť 1-benzotriazolyl je lépe odstupující skupinou než terc. butoxy skupina²⁶.

Hydrolytické reakce karbamátů byly studovány v souvislosti s výzkumem stability biologicky aktivních karbamátů v živých organismech. Karbamáty účinkem hydroxidových iontů hydrolyzují na soli karbamových kyselin, které jsou stabilní. Ve vodných roztocích pufrů, nebo hydroxidu sodného roste rychlost hydrolyzy terc. karbamátů úměrně se vzrůstem koncentrace hydroxidových iontů, tj. i s hodnotami pH. Podobný vzrůst reakční rychlosti byl pozorován u primárních a sekundárních karbamátů. Poněvadž tyto karbamáty jsou N-kyselinami a vystupují buď v kyselé formě nebo ve formě konjugované báze (jak bylo uvedeno v kapitole 3) je vzrůst reakční rychlosti v oblastech K_a omezen v důsledku úbytku jedné z reaktivních forem. V oblastech kde $\text{pH} > \text{p}K_a$ je reakční rychlost konstantní a nezávislá na pH. V případech, kdy je reaktivní formou nedisociovaný karbamát (tj. podle mechanismu A-E, nebo $\text{cS}_{\text{N}}2$) jeho koncentrace klesá s hodnotami pH. Současně však stejnou měrou roste koncentrace hydroxidových iontů a pozorovaná reakční rychlost je za podmínek pseudomonomolekulární reakce konstantní:

$$v = k_{\text{OH}} \cdot c_{\text{karb}} \cdot \alpha_{\text{OH}} = k_{\text{poz}} \cdot c_{\text{karb}}$$

Stejně může být reakční rychlost konstantní, reaguje-li karbamát mechanismem E1cB. V prostředí o $\text{pH} > \text{p}K_a$, kdy všechny karbamáty se přeměnily na konjugovanou bázi, její rozklad nezávisí již na koncentraci hydroxidových iontů. Kinetická závislost pozorované rychlosti konstanty hydrolyzy na pH prostředí má stejný charakter pro všechny mechanismy a nemůže sama rozlišit, jakým způsobem hydrolyza probíhá:

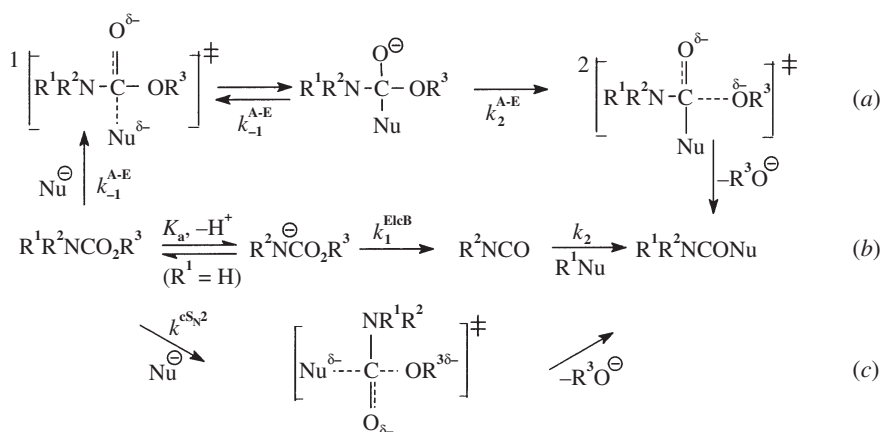


Schéma 2

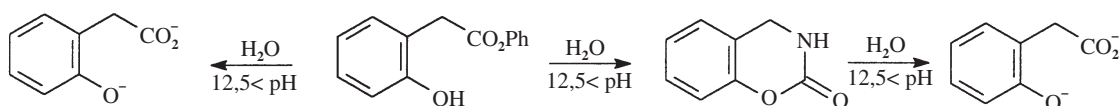


Schéma 3

$$k_{\text{poz}} = k_1^{A-E} \cdot k_2^{A-E} \cdot K_{\text{H}_2\text{O}} \cdot \left[(k_{-1}^{A-E} + k_2^{A-E}) \cdot (K_a + a_{\text{H}}) \right]^{-1} \quad A-E$$

$$k_{\text{poz}} = k_2^{\text{ElcB}} \cdot K_a \cdot (K_a + a_{\text{H}})^{-1} \quad \text{ElcB}$$

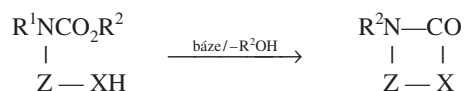
$$k_{\text{poz}} = k^{\text{cS}_{\text{N}2}} \cdot K_{\text{H}_2\text{O}} \cdot (K_a + a_{\text{H}})^{-1} \quad \text{cS}_{\text{N}2}$$

Rozlišení mezi mechanismy však dobře indikují Hammettovy ρ , nebo Broenstedovy β konstanty, jejichž velikost je úměrná stupni rozštěpení vazby O-CO v aktivovaném komplexu. Užitečné jsou i bilanční analytické testy zachycení isokyanátu, nebo hodnoty změny aktivační entropie^{20,21}. V případech, kdy karbamát obsahuje více ionizujících center, jsou výrazy pro výpočet rychlostních a rovnovážných konstant složitější. V těchto případech změna koncentrace hydroxidových iontů může mít vliv nejenom na rychlost reakce, ale rovněž na změnu mechanismu. Např. fenyl-N-(2-hydroxybenzyl)karbamát při $\text{pH} < 12,5$ cyklizuje na 3,4-dihydro-3H-benzo-1,3-oxazin-2-on ($\text{cS}_{\text{N}2}$). Tentýž karbamát při pH vyšších než 12,5 hydrolyzuje na sůl kyseliny N-(2-hydroxybenzyl)karbamové (ElcB). Výše uvedený cyklický karbamát vznikající při nižších hodnotách pH hydrolyzuje v roztocích alkalických hydroxidů na sůl kyseliny N-(2-hydroxybenzyl)karbamové (ElcB), cit.²¹ (schéma 3).

Okyselením produktů alkalické hydrolyzy vznikají karbamové kyseliny. Většina těchto kyselin je nestálá a dekarboxyluje na aminy, resp. aminiové soli²⁷.

6. Cyklizace karbamátů

Reakce tohoto typu mohou probíhat jak v prostředí bázi, tak i účinkem jiných činidel. Bazicky katalyzovanou cyklizaci zprostředkuje ionizovatelná skupina XH (XH bývá obvykle hydroxyl nebo aminoskupina²⁸), která je spojena s dusíkovým atomem karbamátů prostřednictvím řetězce, nebo cyklu Z:



Cyklizace může proběhnout i bez přítomnosti ionizující skupiny jako důsledek vzniku C-karbaniontu v sousedství dusíku, nebo kyslíku²⁹ (schéma 4).

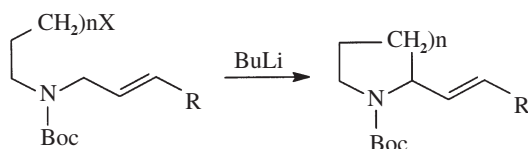


Schéma 4

X = Cl, Br; R = H, Me, Ph; n = 1, 2

N-alkyl-N-fenylkarbamáty podléhají za přítomnosti oxidu fosforečného a oxychloridu fosforečného Bischlerově-Napieřalského cyklizaci za vzniku N-alkyl-3,4-dihydroisochinolinů²⁹ (schéma 5).

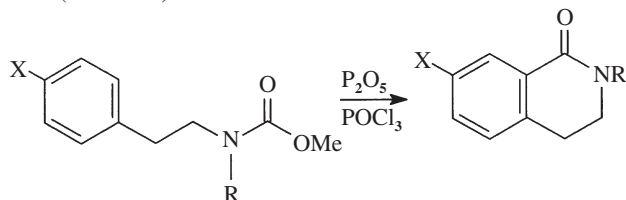


Schéma 5

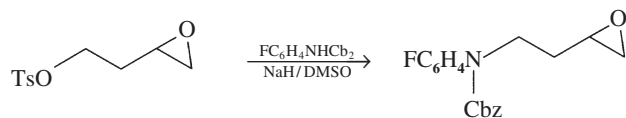
R = Me, Et; X = Cl, F, OMe, Me

7. Reakce probíhající na dusíku

Substituce jednoho nebo obou vodíků na dusíku karbamátů elektrofilem, resp. adice aminoskupiny na reaktivní substráty a případně následné reakce ukazují příklady publikované v předchozím desetiletí (schéma 6).

a) Účinkem karboniových iontů vytvářených buď z roztoků minerální kyseliny a alkoholu nebo alkenů dochází k substituci vodíku na dusíku³¹. Konjugované dieny za podobných podmínek poskytují dikarbamáty³².

Příklad regioselektivní nukleofilní alkylace benzyl-N-(3-fluorfenyl)karbamátu uvedli nedávno Braj a Baskaran³³:

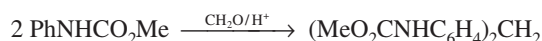


b) Anhydridy nebo acylchloridy reagují s prim. nebo sek. karbamáty za vzniku N-acylkarbamátů v prostředí aprotických rozpouštědel³⁴. Při acylaci prim. alkylkarbamátů oxalylchloridem vznikají alkyl isokyanátoformiáty³⁵.

Ethyl-N-trifluoracetylkarbamát, připravený reakcí ethylkarbamátu s trifluoracetanhydridem byl následně zahříván s chloridem fosforečným za vzniku 1,1-dichlor-2,2,2-trifluorethylisokyanátu³⁶.

c) Reakce alifatických N-arylkarbamátů s dichlorkarbenem vede ke vzniku alifatických N-aryl-N-dichlormethylkarbamátů, které následnou hydrolyzou poskytnou N-aryl-N-formylkarbamáty³⁷.

d) Alifatické a aromatické aldehydy, nebo jejich hydráty reagují s alkylkarbamáty v prostředí minerálních kyselin na dialkyl alkyldendikarbamáty³⁸. Při reakci ethyl-N-fenylkarbamátu s 37 % roztokem formaldehydu však vzniká diethyl-4,4'-metylen-bis(methyl-N-fenylkarbamát) (55 %) vedle 2,4'-izomeru³⁹:



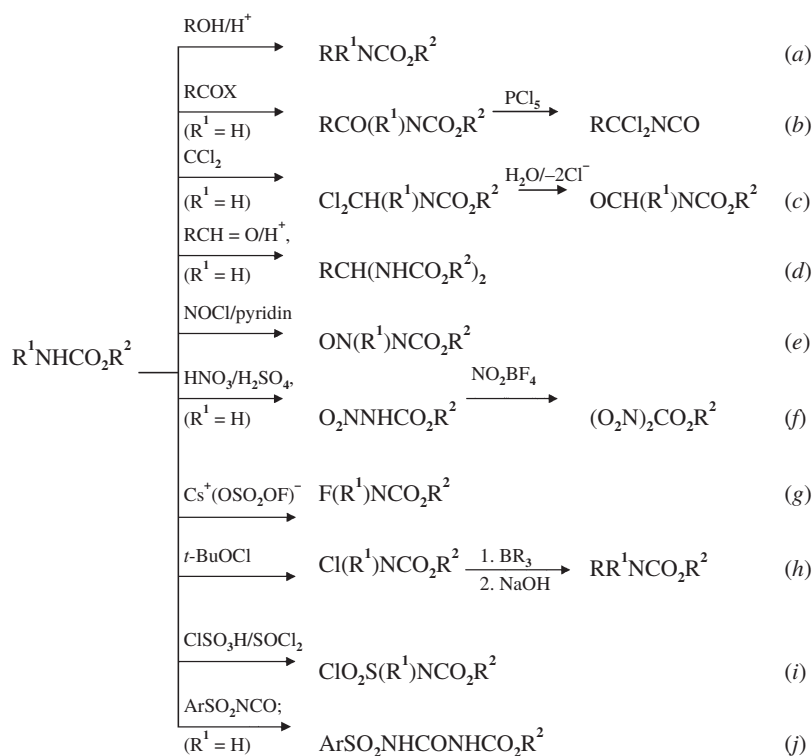


Schéma 6

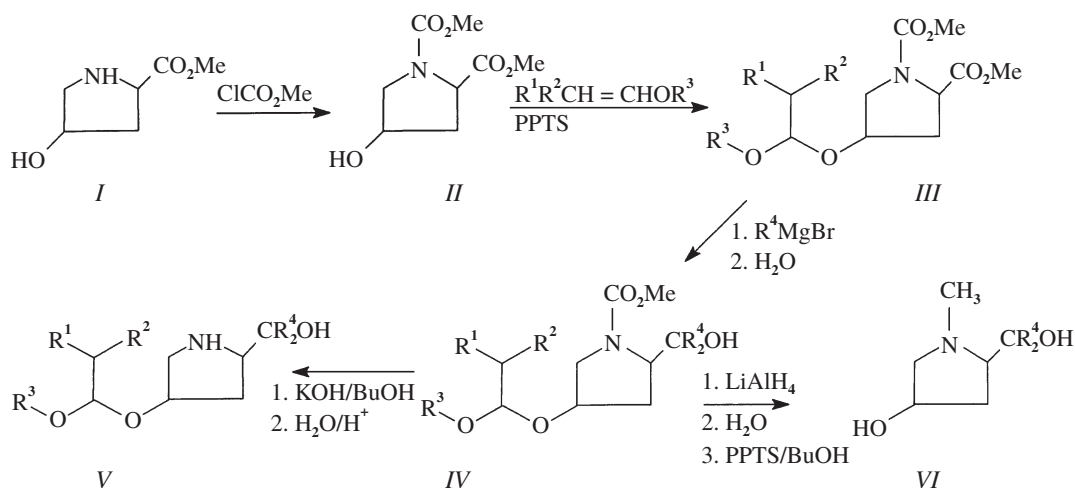


Schéma 7

- e) Účinkem nitrosylchloridu v pyridinu se aryl, nebo alkylkarbamáty nitrosují téměř kvantitativně⁴⁰ již při teplotě $-20\text{ }^\circ\text{C}$.
- f) Alkyl N-nitrokarbamáty vznikají působením nitrační směsi na alkylkarbamáty při $-45\text{ }^\circ\text{C}$ v acetonitrilu. Další nitrace na dusíku bylo dosaženo následnou reakcí s nitronium tetrafluoroborátem⁴¹.
- g) Fluorace na dusíku nastává účinkem cesium fluoroxysulfátu⁴². Konverze je však nízká.
- h) N-alkyl-N-chlorkarbamáty vznikají reakcí terc. butylhypochloridu v methanolu. Následnou reakcí s trialkylboranem a alkalickou hydrolyzou vznikají terc. karbamáty⁴³.
- i) Methyl N-fenylkarbamát se chlorsulfonuje účinkem kyseliny chlorsulfonové v přítomnosti thionylchloridu a di-

methylformamidu na N-methoxykarbonylsulfanylchlorid⁴⁴.

- j) Estery kyseliny 4-arylsulfoalofanové jsou produkty reakce primárních karbamátů s arylsulfonylisokyanatem⁴⁵.

8. Syntetické využití karbamátů

8.1. Karbamáty jako chránicí skupiny

V porovnání s aminy jsou karbamáty mnohem méně reaktivní vůči mnohým činidlům. Poněvadž karbamáty mohou být snadno připraveny z primárních a sekundárních aminů a naopak je snadné je převést zpět na aminy, jsou využívány jako

chránící skupiny. Chránění aminoskupin bývá využíváno zejména při syntéze peptidů a proteinů⁴⁶. Ve schématu 7 uvádíme příklad syntézy 2-pyrrolidinmethanolů s využitím karbamátů jako chránících skupin⁴⁷.

Methylester 4-hydroxyprolinu (*I*) reaguje s methylchlorformiátem za přítomnosti uhličitanu sodného na dimethyl-4-hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboxylát (*II*). Následnou kopulací s enoletherem za katalýzy pyridinium-*p*-toluensulfonátu vzniká acetal (*III*). Adicí Grignardova činidla na karboxymethylovou skupinu v poloze 2 vzniká karbamát (*IV*). Jeho zahříváním s roztokem hydroxidu a následujícím oxyselení dochází k deprotekcí karbamátu na substituovaný pyrrolidynylmethanol (*V*). Acetal (*IV*) byl rovněž redukován pomocí tetrahydridohlinitanu lithného a následně podroben deprotekcí pomocí kyseliny trifluoroctové na 1,1-dialkyl-1-(1-methyl-4-hydroxypyrrolidyn-2-yl)methanol (*VI*). Jako chránící skupiny jsou využívány zejména terc. butylkarbamáty (>NBoc), jejichž deprotekcí na aminy se provádí pomocí chloridu hlinitého za mikrovlnného ozařování, trimethylcínhydroxidem, kyselinou trifluoroctovou nebo pomocí $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6/\text{MeCN}$, cit.⁴⁸ Alkylkarbamáty (>NAlloc) se štěpí pomocí Pd/Et₂NH, cit.⁴⁹ 9-fluorenylkarbamáty se štěpí pomocí Pd(PPh₃)₄/morfolin, cit.⁵⁰ a benzykarbamáty (>NCbz) hydrogenací na palladiu⁵¹.

8.2 N-demethylace methyldialkylaminů přes stadium karbamátů

Způsob methylačního štěpení terciárních aminů pomocí Hofmanna, nebo von Brauna byl rozšířen o reakci alkylchlorformiátů s methyldialkylaminy, jejímž produktem jsou alkyl-N,N-dialkylkarbamáty. Výhodnými deprotekcími prostředky pro převedení karbamátu na sek. amin je hydridotrisisopropylborát (tzv. L-selektid, nebo methyllithium⁵² (schéma 8):

9. Závěr

Difunkční charakter karbamátů předurčuje nejenom reakce podobné těm, které probíhají u amidů nebo esterů karboxylových kyselin, ale další specifické chemické vlastnosti. Karbamáty jsou navíc vhodnými chránícími skupinami při syntéze aminů a peptidů. Článek uvádí v samostatných kapitolách nejdůležitější strukturní charakteristiky karbamátů, jejich ionizaci a termolýzu. Současně jsou ukázány příklady typických nukleofilních a elektrofilních reakcí a syntetického využití karbamátů publikovaných vesměs v období posledních deseti let.

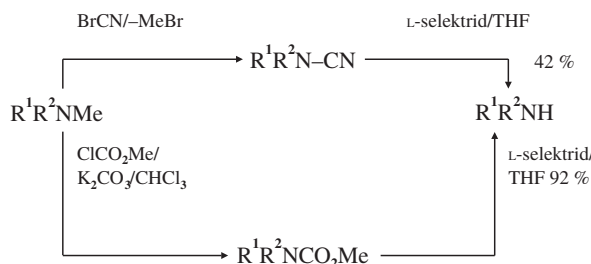


Schéma 8

Tato práce byla vypracována za podpory Grantové agentury České republiky, grant č. 203/97/0545.

LITERATURA

- Sahoo A., Sethunathan N., Sahoo P. K.: *J. Environ. Sci. Health B33*, 369 (1998).
- Liebig J., Wohler E.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 58, 260 (1845).
- Rempfler H., Muhlenbach M., Lutz W. Luthy Ch.: WO 9847864 (1997); *Chem. Abstr.* 129, 316046 (1998).
- Mikolaczyk W., Wawro D., Struszyk H.: *Fibres Text. East. Eur.* 6, 53 (1998); *Chem. Abstr.* 130, 4757 (1999).
- (a) Lawrence M., Klein D. L., Nemoto P.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 157, (1997). (b) Patočka J., Cabal J., Pavlová V., Čegan A., Mindl J.: *Homeostasis* 39, 112, (1999).
- Honda T., Yuno T., Ito Y., Manabe S.: JP 07165726 (1995); *Chem. Abstr.* 124, 8806 (1996).
- Gordon E. M., Barish J. C., Bisacchi G. S.: US 5559256 (1996); *Chem. Abstr.* 125, 329473, (1996).
- Adams P., Baron F.: *Chem. Rev.* 65, 567 (1965).
- Furer V. L.: *J. Mol. Struct.* 266, 303 (1992).
- Sun H.: *Macromolecules* 26, 5924 (1993).
- Moraczewski A. L., Banaszynski L. A., From A. M., White C. E., Smith B. D.: *J. Org. Chem.* 63, 7258 (1998).
- Maran F., Celadon D., Severin M. G., Vianello E.: *J. Am. Chem. Soc.* 113, 9320 (1991).
- Mindl J., Balcarek P., Šilar L., Večeřa M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 45, 3130 (1980).
- Mindl J., Sultzer J., Večeřa M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 46, 1970 (1981).
- Metayer M.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1951, 802.
- John K. F.: WO 8705600 (1987); *Chem. Abstr.* 108, 1669702 (1987).
- (a) Yakota M., Ueda T.: JP 0426665 (1992), *Chem. Abstr.* 117, 7530 (1992). (b) Smith R. C., Hunns J. CH. B.: WO 9856758 (1998); *Chem. Abstr.* 130, 38790 (1999).
- Blades A. T.: *Can. J. Chem.* 32, 366 (1954).
- Zindel J., Maintra S., Lightner D. A.: *Synthesis* 1996, 12.
- (a) Hladká J., Mindl J., Večeřa M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 42, 3316 (1977). (b) Mindl J., Radonský F., Klicnar J., Večeřa M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 44, 2401 (1979). (c) Mindl J., Štěrba V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 48, 900 (1983).
- Mindl J., Čegan A.: *Sci. Pub. Univ. Pardubice Ser. A* 5, 129 (1999).
- Kožený V., Mindl J., Štěrba V.: *Chem. Papers* 51, 29 (1997).
- Shapiro G., Marzi M.: *J. Org. Chem.* 62, 7096 (1997).
- Deshpande S. R., Likhite A. P., Rajappa S.: *Tetrahedron* 50, 10367 (1994).
- Knolker H. J., Braxmeier T., Schlechtinger G.: *Angew. Chem.* 107, 2746 (1995).
- Katritzky A. R., Fali C. N., Li J., Ager D. J., Prakash I.: *Synth. Commun.* 27, 1623 (1997).
- Wentworth P., jr., Datta A., Smith S., Marshall A., Patridge L. J., Blackburn G. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 2315 (1997).
- (a) Maleski R. L., Osborne C. E., Sharon M.: *J. Heterocycl. Chem.* 28, 1937 (1991). (b) Shing S. K., Sharma S., Bhaduri A. P., Gupta S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 675 (1997).

29. (a) Serino C., Stehle N., Park Y. S., Florio S., Beak P.: *J. Org. Chem.* **64**, 1160 (1999). (b) Tomoka K., Komine T., Sasaki T., Shimizu T., Nakay T.: *Tetrahedron Lett.* **39**, 9715 (1998).
30. Wang X., Tan J., Grozinger K.: *Tetrahedron Lett.* **39**, 6609 (1998).
31. D'Souza A. A., Motevall M., Robinson A. J., Wyatt P. B.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1.
32. Ragini F., Cango T., Cenini S.: *J. Mol. Catal. A. Chem.* **110**, 1171 (1996).
33. Braj B. L., Baskaran S., Reddy B. Y., Rao K. S.: *Tetrahedron Lett.* **39**, 6555 (1998).
34. Eiji U. S.: EP 465162 (1992); *Chem. Abstr.* **116**, 151162 (1992).
35. LeGoff P., Dewilde D., Tsuboniwa N., Urano S.: EP 5851165 (1994); *Chem. Abstr.* **121**, 8307 (1994).
36. Boiko V. I., Gertsuk M. N., Samara L. I.: *Zh. Org. Khim.* **24**, 451 (1988).
37. Velikorodov A. V., Maksimova T. N., Motschaln V. B.: *Izv. Vysh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim-Tekhnol.* **35**, 133 (1992).
38. Balon Y., Smirnov V. A.: *Zh. Org. Khim.* **25**, 2507 (1989).
39. Oh J. S., Kim E. J.: EP 520377 (1992); *Chem. Abstr.* **118**, 212699 (1993).
40. Martinez J., Oiry J., Imbach J. L., Witternitz F.: *J. Med. Chem.* **25**, 179 (1982).
41. Lukyanov O. A., Kozlova N. D., Shitov O. P., Konnova Y. V., Kalinina I. V., Tarmakovskii V. A.: *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1996**, 908.
42. Gakh A. A., Romaniko S. V., Failberg A. A., Nikishin K. G.: *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* **8**, 1936 (1991).
43. Wachter-Jurocsak N., Sculty F. E.: *Tetrahedron Lett.* **37**, 5264 (1990).
44. Lavrova O. V., Shiryaev A. K.: SU 1684278 (1991); *Chem. Abstr.* **116**, 214163 (1992).
45. Besenyei G., Nemeth S., Simandi L., Belak M.: DE 3919747 (1989); *Chem. Abstr.* **113**, 5968 (1990).
46. Lloyd-Williams P., Alberico F., Giralt E.: *Chemical Approaches to Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC Press, Boca Raton 1997.
47. Guancheng L., Ellman J. A.: *J. Org. Chem.* **60**, 7712 (1995).
48. (a) Bose D. S., Lakshminarayana V.: *Tetrahedron Lett.* **39**, 5931 (1998). (b) Furlán R. I. L., Mata E. G., Mascaretti O. A.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 355. (c) Hwu J. R., Jain M. L., Tsay S., Hakimelahi G. H.: *Tetrahedron Lett.* **37**, 2035 (1996).
49. Lemaire-Audoire S., Savignac M., Blart E., Bernard J. M., Genet J. P.: *Tetrahedron Lett.* **38**, 2955 (1997).
50. Kates S. A., Daniels S. B., Alberico F.: *Anal. Biochem.* **212**, 303 (1993).
51. Nyasse B., Grehn L., Ragarsson U.: *Chem. Commun.* **1997**, 1017.
52. Coop A., Janetka J. W., Lewis J. W., Rice K. C.: *J. Org. Chem.* **63**, 4392 (1998).

J. Mindl (*Department of Organic Chemistry, University of Pardubice, Pardubice*): **Structure and Reactivity of Carbamates**

The bifunctional character of carbamates not only pre-determines the reactions occurring with amides or esters of carboxylic acids, but also their specific chemical properties. Carbamates are suitable protecting groups in the synthesis of amines and peptides. The review gives the most important structure characteristics of carbamates, their ionization and thermolysis. Examples of typical nucleophilic and electrophilic reactions of carbamates as well as their use in organic synthesis are given, both published in the last decade.