

ORGANOKATALYTICKÉ ENANTIOSELEKTIVNÍ OXIDACE SULFIDŮ NA SULFOXYDY

RADEK CIBULKA a RADEK JUROK

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
cibulka@vscht.cz

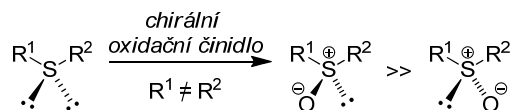


Schéma 1. Enantioselektivní oxidace sulfidů na sulfoxidy

Klíčová slova: asymetrické oxidace, sulfidy, sulfoxidy, organokatalýza, flaviny, flaviniové soli

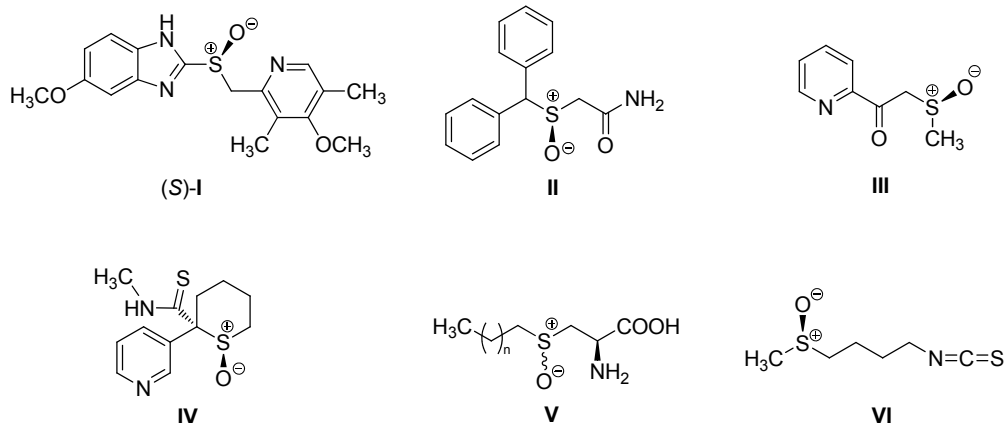
Obsah

1. Úvod
2. Přehled organokatalytických oxidací sulfidů
3. Oxidace sulfidů katalyzované chirálními flaviniovými solemi
4. Závěr

1. Úvod

Enantioselektivní oxidace prochirálních sulfidů na sulfoxidy (schéma 1) představují nejpoužívanější způsob přípravy opticky čistých sulfoxidů^{1,2}. Význam chirálních sulfoxidů vyplývá z jejich konfigurační stability; k racemizaci sulfinylové skupiny je obvykle zapotřebí teplot nad 200 °C (cit.³). Výhodou je rovněž obvyklá dostupnost obou enantiomerů a skutečnost, že jedním ze substituentů na síře v sulfoxidech je stericky zanedbatelný elektronový pár. Proto se sulfinylová skupina využívá jako chirální pomocná skupina při stereoselektivních reakcích^{3–5}.

Celá řada aromatických i alifatických sulfoxidů vykazuje biologickou aktivitu (obr. 1). Některé z nich našly uplatnění jako léčiva^{1,2}, mezi nejvýznamnější patří tzv. prazoly, inhibitory protonové pumpy používané jako antiulceróza^{6,7}. Za hlavního představitele této skupiny léčiv je pokládán omeprazol (**I**), resp. jeho účinnější enantiomer esomeprazol ((*S*)-**I**, Nexium[®]), patřící dlouhodobě mezi nejprodávanější léčiva^{8,9}. Mezi další biologicky aktivní sulfoxidy patří například psychostimulant armodafinil ((*R*)-modafinil **II**, NUVIGILTM) zavedený pro léčbu narkolepsie¹⁰, oxisuran (**III**), který je pro svoje imunosupresivní účinky používán po transplantacích orgánů¹¹ nebo aprikalim (**IV**) působící jako aktivátor draslíkových kanálů¹². Sulfoxidy odvozené od aminokyselin obecné struktury **V** se využívají jako antibiotika a regulátory katabolismu cholesterolu². Alifatický sulfoxid s isothiokyanátovou skupinou sulforafan (**VI**), obsažený například v brokolici, vykazuje mimo jiných bakteriostatické a protinádorové účinky¹³. Z příkladů použití neracemických chirálních sulfoxidů plyne zřejmá potřeba metod pro jejich přípravu. Tuto potřebu dále prohloubilo nařízení FDA (Food and Drug Administration) o vývoji nových chirálních léčiv, podle kterého musí být připraveny a z pohledu biologické aktivity otestovány oba enantiomery farmaceuticky zajímavých látek^{2,14}.



Obr. 1. Příklady biologicky aktivních sulfoxidů

Dosud nejpoužívanější metoda pro enantioselektivní oxidace sulfidů na sulfoxidy využívá katalyzátor na bázi komplexu titanu s opticky čistým diethyl-tartarátém a *tert*-butylhydroperoxid jako stechiometrické oxidační činidlo^{1,2}. Zdrojem titanu je isopropoxid titaničitý (Ti(O*i*Pr)₄). Tato metoda popsaná Kaganem a Modenou představuje analogii Sharplessovy epoxidace a je používána pro přípravu esomeprazolu v průmyslovém měřítku¹⁵.

Výzkum nových katalytických systémů pro oxidace dnes jednoznačně směřuje k metodám využívajícím peroxid vodíku nebo kyslík jako stechiometrická oxidační činidla¹⁶. Také v této oblasti jsou nejučinnější katalyzátory na bázi komplexů kovů, obvykle vanadu, titanu, železa či platiny, s chirálními ligandy^{1,2}. S nejlepšími z nich je dosažena enantioselektivita vyšší než 95 % ee při použití jednoho molárního procenta katalyzátoru. Vysoká enantioselektivita při oxidacích sulfidů katalyzovaných komplexy kovů je však většinou výsledkem nejen asymetrického průběhu oxidace, ale rovněž následné oxidace převážně jednoho enantiomeru sulfoxidu na sulfon (kinetické rezoluce). Tím je sice zvyšována enantioselektivita reakce, na druhou stranu je však snižován výtěžek sulfoxidu a zároveň vzniká potřeba sulfon oddělit. Nevýhodou systémů využívajících kovových komplexů jsou rovněž problémy s odstraňováním zbytkového množství kovů z izolovaných sulfoxidů.

Zvláště v posledním desetiletí dochází k rozvoji organokatalytických systémů, které využívají jako katalyzátory chirální organické molekuly tvořící chirální oxidanty přímo v reakční směsi. Výhodou organokatalytických systémů pro oxidace sulfidů je skutečnost, že většinou nezpůsobují přeoxidování na sulfony, zatím však, až na výjimky, nedosahují enantioselektivit srovnatelných s oxidacemi katalyzovanými komplexy přechodných kovů. V následujícím přehledu jsou nejprve shrnuty dosud známé organokatalytické systémy, které nepoužívají flaviniové soli. Ve druhé části jsou podrobně představeny katalyzátory na bázi chirálních flaviniových solí, které mají v této oblasti organokatalýzy výsadní postavení¹⁷. Vedle syntetických katalyzátorů byla pro přípravu neracemických sulfoxidů popsána celá řada biokatalytických metod^{1,2}. Ty však nejsou předmětem tohoto článku.

2. Přehled organokatalytických oxidací sulfidů

V oblasti organokatalytických enantioselektivních oxidací sulfidů na sulfoxidy byla velká pozornost věnována především systémům využívajícím oxidační schopnosti oxaziridinů tvořených přímo v reakční směsi z příslušných chirálních iminů účinkem peroxidu vodíku (schéma 2).

Tyto systémy byly inspirovány Davisovými oxaziridiny¹⁹, které se používají jako stechiometrická činidla při celé řadě asymetrických oxidací, zejména při hydroxylacích. Jako příklad (obr. 2) lze uvést komerčně dostupný sulfonyloxaziridin²⁰ **VII** nebo jeho derivát **VIII**, jehož struktura byla optimalizovaná pro oxidace sulfidů²¹.

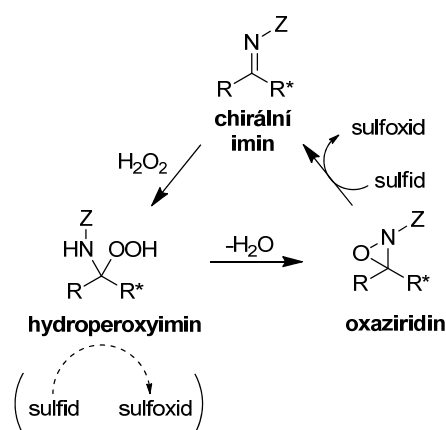
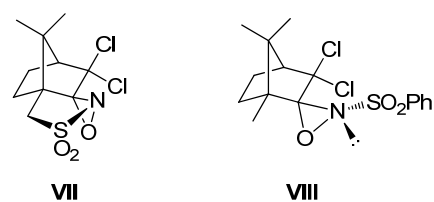


Schéma 2. Předpokládaný průběh oxidace sulfidů peroxidem vodíku v přítomnosti chirálních iminů. Předpokládá se i participace primárně vzniklého α -hydroperoxyiminu při oxidaci¹⁸

Na modelové reakci, oxidaci 2-substituovaných 1,3-dithianů (schéma 3), byly jako prekurzory příslušných oxaziridinů testovány kafersulfonyliminy¹⁸ **IX** a 1,2-benzothiazol-1,1-dioxydy²² **X** s objemným chirálním substituentem v poloze 3. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s iminem **IX** (R = OCH₃), v jehož přítomnosti byly 1,3-dithiany oxidovány na příslušné sulfoxidy s enantioselektivitou 78–98 % ee.

Je však třeba zdůraznit, že ve všech dosud popsaných systémech, které využívají *in-situ* generované chirální oxaziridiny, je k dosažení významné enantioselektivnosti zapotřebí jednoho ekvivalentu iminu vzhledem k množství substrátu. Při použití menšího než stechiometrického množství iminu enantioselektivita výrazně klesá. A tak jedinou skutečně katalytickou oxidací sulfidů fungující na podobném principu popsala Rozwadowská²³, která pozorovala enantioselektivitu až 42 % ee při oxidaci methyl- (*p*-tolyl)sulfidu na sulfoxid oxonem[®] (KHSO₅ · 0,5 KHSO₄ · 0,5 K₂SO₄) v přítomnosti 10 mol.% iminiové soli **XI** (schéma 4). Chirální iminiová sůl **XI** poskytuje reakci s oxonem chirální oxaziridiniovou sůl **XI-O**, která je vlastním činidlem oxidujícím substrát.

Poměrně ojedinělým případem enantioselektivní oxidace sulfidů na sulfoxidy prováděné bez přítomnosti pře-



Obr. 2. Davisovy oxaziridiny

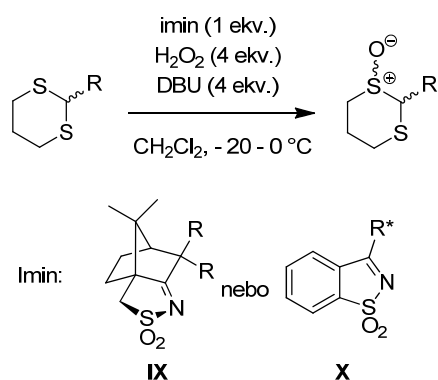
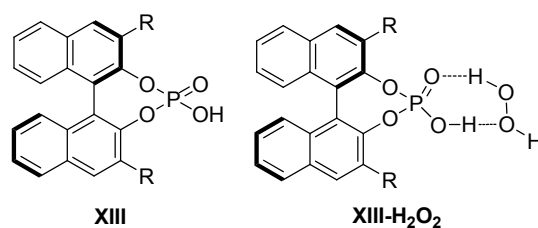
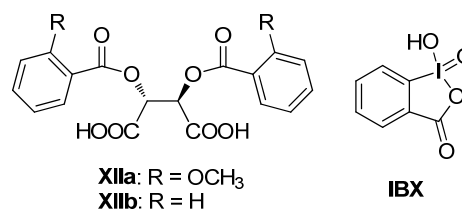


Schéma 3. Oxidace 2-aryl-1,3-dithianů peroxidem vodíku v přítomnosti chirálních iminů

chodného kovu je oxidace substituovaných thioanisolů jodoxybenzenem (PhIO₂) v přítomnosti katalytického množství (10 mol.%) di-*O*-(2-methoxybenzoyl)vinné kyseliny **XIIa** (obr. 3) v reverzních micelách hexadecyltrimethylamonium-bromidu (CTAB) v toluenu²⁴ nebo v přítomnosti di-*O*-benzoylvinné kyseliny **XIIb** a MgBr₂ ve vodě²⁵. Oxidace 4-substituovaných thioanisolů ve výše uvedených systémech probíhaly s enantio-selektivitou 53–72 % ee. Analogická oxidace jodoxybenzoovou kyselinou (IBX) v přítomnosti 10 mol.% **XIIa** prováděná v reverzních micelách CTAB v dichlormethanu probíhala s enantioselektivitou 5–50 % ee (cit.²⁶).

V letošním roce publikoval Tao a Wang se spolupracovníky využití chirálních derivátů kyseliny fosforečné **XIII** odvozených od (*R*)-BINOLu pro enantioselektivní oxidace sulfidů²⁷. Při použití 10 mol.% kyseliny **XIII** (R = 1-naftyl) a 1,5 ekvivalentu peroxidu vodíku jako oxidačního činidla byla dosažena enantioselektivita 66–80 % ee při

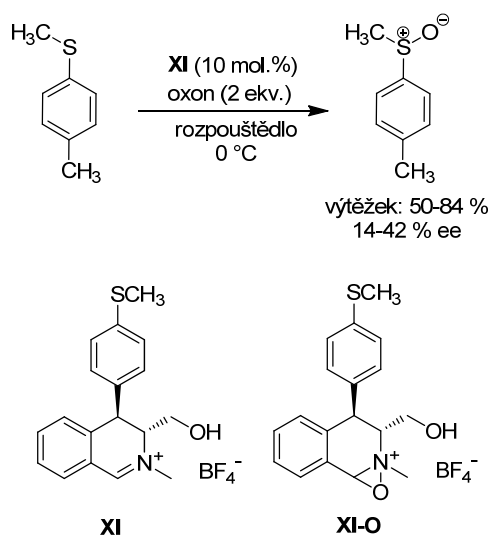
Schéma 5. Chirální fosforečné kyseliny **XIII** a jejich interakce s peroxidem vodíkuObr. 3. Kyselina di-*O*-benzoylvinná a kyselina jodoxybenzoová (**IBX**)

oxidacích aryl(methyl)sulfidů a 56 % ee při oxidacích 2-aryl-1,3-dithianů. Působení kyseliny si autoři vysvětlují vázáním peroxidu vodíku prostřednictvím vodíkových vazeb, čímž dochází jednak k aktivaci peroxidu vodíku pro atak sulfidu a jednak k jeho desymetrizaci (schéma 5).

3. Oxidace katalyzované chirálními flaviniovými solemi

Flaviniové soli **XIV** (schéma 6) představují deriváty přírodních flavinů, které se vyskytují jako kofaktory v řadě enzymů katalyzujících redoxní děje^{28,29}. Podstatou katalytického působení flaviniových solí při oxidacích je tvorba flavin-4a-hydroperoxidu (**XIV-OOH**), který je silnějším oxidačním činidlem v porovnání s peroxidem vodíku a alkyldihydroperoxydy. Flaviniové soli mohou katalyzovat jak oxidace peroxidem vodíku, tak oxidace kyslíkem^{28,30}.

Pokud je stechiometrickým oxidačním činidlem peroxid vodíku, reaguje nejprve s flaviniovou solí za vzniku flavin-4a-hydroperoxidu **XIV-OOH** (schéma 6). Ten oxiduje substrát a přechází na hydroxyflavin **XIV-OH**, který eliminací poskytuje zpět flaviniovou sůl^{28,30}. Při oxidacích kyslíkem je zapotřebí přítomnost stechiometrického množství redukčního činidla, které generuje dihydroflavin **XIV-H₂** (cit.^{28,30}). Jeho reakcí s kyslíkem vzniká rovněž flavin-4a-hydroperoxid **XIV-OOH**. Katalytické systémy využívající flaviniové soli byly testovány pro oxidace sulfidů, pro *N*-oxidace a Baeyerovy-Villigerovy reakce³⁰. Kromě 5-ethylflaviniových solí **XIV** odvozených od přírodních flavinů (isoalloxazinů) byly pro katalýzu oxidace sulfidů úspěšně testovány rovněž izomerní 5-alkyl-

Schéma 4. Oxidace methyl(*p*-tolyl)sulfidu oxonem[®] za katalýzy dihydroisochinoliniovou solí **XI**

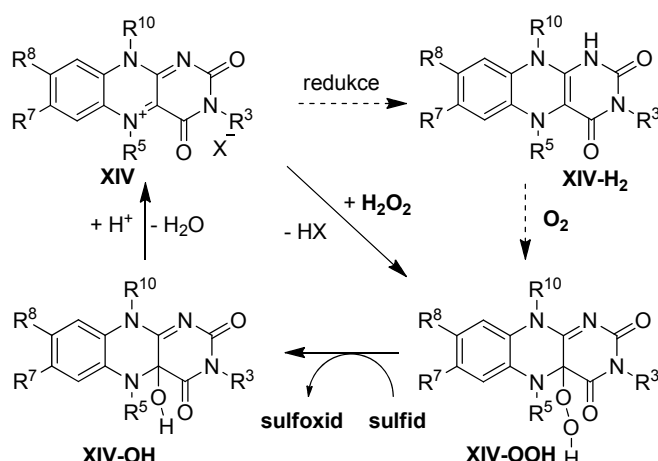


Schéma 6. Katalytický cyklus při oxidacích sulfidů katalyzovaných flaviniovými solemi XIV

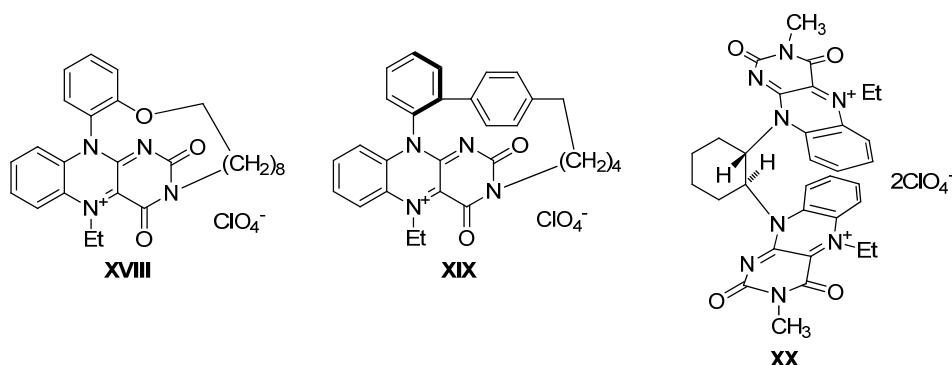
-alloxaziniové soli³⁰ **XV** nebo přemostěné N^1, N^{10} -alloxaziniové soli³¹ **XVI**, které tvoří reakci s peroxidem vodíku příslušné hydroperoxydy **XV-OOH** a **XVI-OOH** (schéma 7). Bylo prokázáno, že podobným způsobem mohou fungovat i pyraziniové soli **XVII** s elektronakceptorním substituentem³². Soli **XVII** vytváří reakci s peroxidem vodíku reaktivní pyrazin-hydroperoxid **XVII-OOH**, který oxiduje příslušný substrát. Kromě homogenních prostředí byly oxidace katalyzované flaviniovými a alloxaziniiovými solemi testovány rovněž v iontových kapalinách³³ a v micelárním prostředí^{34,35}, kde docházelo až k 136-násobnému urychlení katalyzované reakce ve srovnání s nekatalyzovanou oxidací samotným peroxidem vodíku.

Myšlenkou využití chirálních flaviniových solí pro enantioselektivní sulfoxidace se poprvé zabýval Shinkai a spol.³⁶, který testoval cyklofanový derivát **XVIII** jako katalyzátor oxidace sulfidů peroxidem vodíku ve směsích methanol – voda. Autoři zjistili, že enantioselektivita oxidace silně závisí na zvoleném poměru rozpouštědel. Nejvyšší hodnoty byly pozorovány ve směsi methanol:voda

2:1, kde se enantioselektivita oxidace 4-substituovaných thioanisolů (při použití 10 mol.% katalyzátoru **XVIII** přidávaného postupně v rozmezí 5 dnů) pohybovaly v rozmezí 25–65 % ee. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo v případě methyl(*p*-tolyl)sulfidu. S podobným cyklofanovým derivátem **XIX** dosáhl Murahashi enantioselektivita až 72 % ee při oxidaci methyl(2-naftyl)sulfidu³⁷.

V roce 2005 publikoval Murahashi³⁸ enantioselektivní Baeyerovu-Villigerovu oxidaci 3-arylcyklobutanonů peroxidem vodíku na příslušné laktony katalyzovanou C2-symetrickou flaviniovou solí **XX**. V přítomnosti 10 mol.% katalyzátoru bylo dosaženo při -30 °C enantioselektivita až 74 %. V této práci autoři jako první prezentovali klíčovou roli hydrofobní π - π interakce mezi aromatickým substrátem a flavinovým katalyzátorem při stereoindukci.

Na základě představ o průběhu stereoselektivních oxidací aromatických substrátů v přítomnosti chirálních flaviniových katalyzátorů navrhli Cibulka a Jurok planárně-chirální flaviniovou sůl **XXI**, kterou testovali pro enantioselektivní oxidace aryl(methyl)sulfidů peroxidem vodí-



Obr. 4. Struktura chirálních flaviniových solí

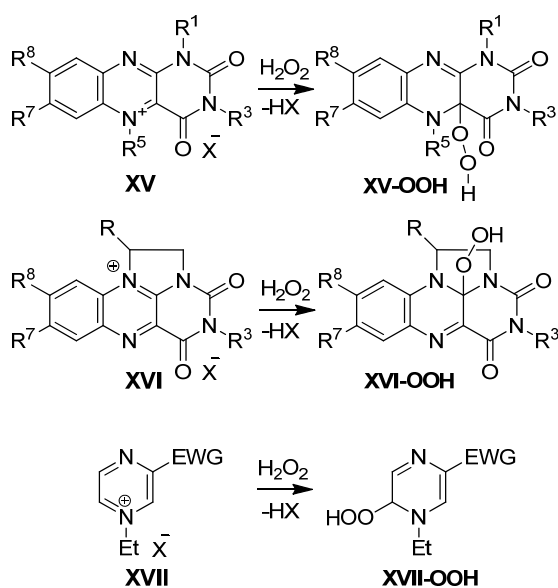
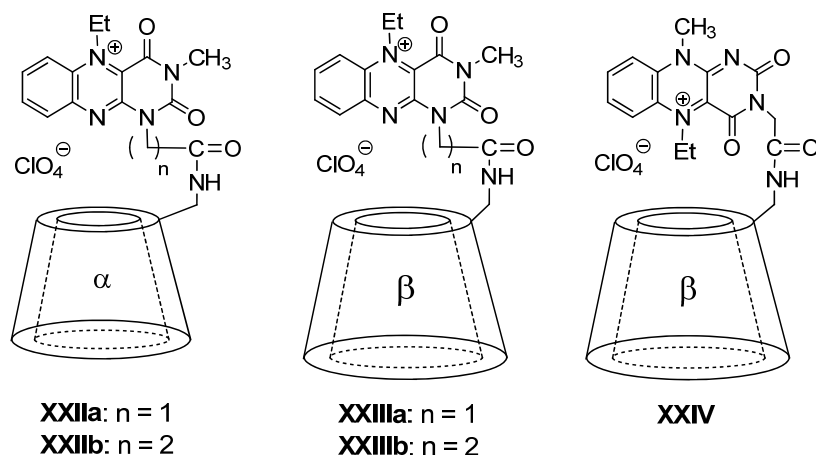


Schéma 7. Struktura alloxaziniových a pyraziniových solí a příslušných hydroperoxidů

ku³⁹. Katalyzátor obsahuje fenylovou „pokličku“, která blokuje jednu stranu flavinového seskupení (schéma 8). Tím je zabezpečen vznik pouze jednoho diastereoizomeru flavin-hydroperoxidu a zároveň přístup substrátu pouze z jeho nebráněné strany. K řízení přístupu substrátu je však zapotřebí rovněž π - π interakce, což ukazuje srovnání enantioselektivity při oxidacích aryl(methyl)sulfidů (32 až 54 % ee) a cyklohexyl(methyl)sulfidu (4 % ee). Nejlepších výsledků z hlediska stereoselektivity bylo dosaženo ve směsi methanol – voda 2:1 při teplotě -20°C .

Dosud nejúčinnější organokatalyzátory stereoselektivních oxidací sulfidů představují flavin- a alloxazin-cyklodextrinové konjugáty **XXII–XXIV** (obr. 5) připrave-



Obr. 5. Přehled flavin- a alloxazin-cyklodextrinových konjugátů testovaných při enantioselektivních oxidacích sulfidů

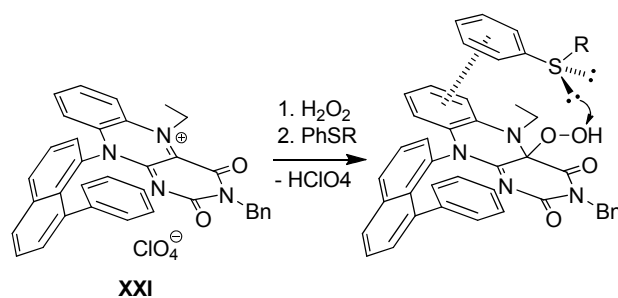


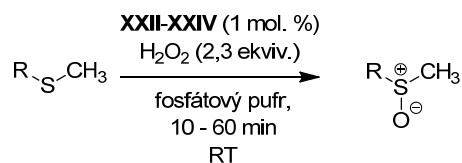
Schéma 8. Vznik flavin-4a-hydroperoxidu a předpokládaný mechanismus asymetrické indukce při oxidaci aromatických sulfidů³⁹ v přítomnosti soli XXI

né Cibulkou a Krausem se spolupracovníky^{40,41}. Fungování těchto katalyzátorů je založené na schopnosti cyclodextrinů tvořit inkluzní komplexy s řadou organických molekul včetně aromatických a alifatických sulfidů. Po navázání sulfidu do kavity cyclodextrinu dochází k rychlé oxidaci substrátu flavinhydroperoxidem vytvořeným účinkem peroxidu vodíku na flaviniovou jednotku kovalentně vázanou k cyclodextrinu. K tomuto intramolekulárnímu přenosu kyslíku dochází velmi rychle a v případě řady substrátů s preferencí vzniku jednoho enantiomeru sulfoxidu. Celkem bylo testováno 5 katalyzátorů lišících se redoxně aktivní jednotkou (flavin vs. alloxazin), velikostí kavity (α či β -cyclodextrin) a délkou spojovacího řetězce (obr. 5).

Ukázalo se, že zatímco konjugáty s α -cyclodextrinem účinně katalyzují oxidaci pouze *n*-alkyl(methyl)sulfidů, konjugáty s β -cyclodextrinem jsou vhodné především pro oxidace aromatických sulfidů a sulfidů se stericky objemným substituentem, např. *tert*-butyl(methyl)sulfidu nebo cyklohexyl(methyl)sulfidu (tabulka I). Výrazně lepších výsledků bylo dosaženo s využitím alloxazinových katalyzátorů **XXII** a **XXIII** než při aplikaci katalyzátoru **XXIV**

Tabulka I

Enantioselektivní oxidace sulfidů peroxidem vodíku katalyzované flavin- a alloxazin-cyklodextrinovými konjugáty **XXII–XXIV**^{40,41}



R	Katalyzátor	Konverze [%] (čas)	ee [%]
<i>n</i> -hexyl	XXIIa	90 (20 min)	47
<i>n</i> -hexyl	XXIIIb	92 (60 min)	61
<i>n</i> -oktyl	XXIIa	19 (10 min)	70 (76 ^a)
<i>t</i> -butyl	XXIIIa	99 (60 min)	88 (91 ^a)
cyklohexyl	XIIIa	93 (60 min)	80
benzyl	XXIIIb	92 (60 min)	58
fenyl	XXIIIa	93 (20 min)	64
<i>p</i> -tolyl	XXIIIa	97 (10 min)	80

^a 5 % katalyzátoru

s flavinovou jednotkou. V případě konjugátu **XXIIa** bylo dosaženo enantioselektivity až 47 a 70 % při oxidaci *n*-hexyl- a *n*-oktylsulfidu. Oxidace 4-substituovaných fenyl(methyl)sulfidů peroxidem vodíku katalyzované konjugátem **XXIIIa** probíhaly s enantioselektivitou 64–80 %. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při oxidaci *tert*-butyl(methyl)sulfidu katalyzované konjugátem **XXIIIa**. Dosažená enantioselektivita 91 % ee je u tohoto substrátu doposud nejvyšší hodnotou získanou s využitím syntetických (neenzymatických) katalyzátorů včetně těch na bázi komplexů kovů⁴¹. Výhodou katalyzátorů na bázi flavin-cyklodextrinových konjugátů je jejich vysoká reaktivita, kvantitativní konverze je obvykle dosahováno maximálně do 60 min s využitím pouhého 1 mol.% katalyzátoru. Oxidace probíhají výhradně ve vodném prostředí, což je významné zejména z hlediska životního prostředí.

Závěr

Výsledky výzkumu v oblasti organokatalytických enantioselektivních oxidací sulfidů na sulfoxidy ukazují, že chirální organokatalyzátory mají potenciál stát se plnohodnotnou alternativou katalyzátorů na bázi komplexů kovů s chirálními ligandy. Jako slibné se ukazuje využití chirálních derivátů fosforečných kyselin a zejména chirálních flavinových solí a jejich derivátů. Téměř všechny popsané organokatalytické systémy pro oxidace sulfidů využívají peroxid vodíku jako stechiometrické oxidační činidlo. Výjimku tvoří oxidace prováděné deriváty hyper-

valetního jodu. Překvapivě zatím nebyly popsány enantioselektivní organokatalytické oxidace sulfidů kyslíkem, i když například oxidace sulfidů kyslíkem katalyzované achirálními flaviniovými solemi byla popsána téměř před deseti lety⁴².

Práce vznikla za finanční podpory Grantové agentury České republiky (projekt č. P207/12/0447).

Stručné odborné životopisy autorů

Doc. Ing. Radek Cibulka, PhD. (<http://uoch.vscht.cz/skupiny/Hydepark/index.html>), narozen: 1973; vědní obor: organická chemie; vědecké zaměření: heterocyklické sloučeniny, organokatalýza a fotokatalýza; Web of Science: publikace 34, H index 10, citace 209, bez autocitací 138.

Ing. Radek Jurok, narozen: 1982; vědní obor: organická chemie; student doktorského studia.

LITERATURA

1. Wojaczyńska E., Wojaczyński J.: *Chem. Rev.* 110, 4303 (2010).
2. Fernández I., Khair N.: *Chem. Rev.* 103, 3651 (2003).
3. Mislow K., Siegel J.: *J. Am. Chem. Soc.* 106, 3319 (1984).
4. Carreño M. C., Hernández-Torres G., Ribagorda M., Urbano A.: *Chem. Commun.* 2009, 6129.
5. Federsel H.-J.: *Acc. Chem. Res.* 42, 671 (2009).
6. Spencer C. M., Faulds D.: *Drugs* 60, 321 (2000).
7. Hampl F., Rádl S., Paleček J.: *Farmakochemie*, 2. vydání, str. 296. VŠCHT, Praha 2007.
8. Agranat I., Caner H.: *Drug Discovery Today* 4, 313 (1999).
9. Rouhi A. M.: *Chem. Eng. News* 82, 47 (2004).
10. Kumar R.: *Drugs* 68, 1803 (2008).
11. Ouazzani H. E., Khair N., Fernández I., Alcudia F.: *J. Org. Chem.* 62, 287 (1997).
12. Brown T. J., Chapman R. F., Cook D. C., Hart T. W., McLay I. M., Jordan R., Mason J. S., Palfreyman M. N., Walsh R. J. A., Withnall M. T., Aloup J.-C., Cavero I., Farge D., James C., Mondot S.: *J. Med. Chem.* 35, 3613 (1992).
13. Clarke J. J., Dashwood R. H., Ho E.: *Cancer Lett.* 269, 291 (2008).
14. Murakami H., v knize: *Topics in Current Chemistry* (Sakai K., Hirayama N., Tamura R., ed.), sv. 269, str. 273. Springer-Verlag, Berlin 2006.
15. Federsel H. J., Larsson M., v knize: *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions* (Blaser H. U., Schmidt E., ed), str. 413. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2004.
16. Noyori R., Aoki M., Sato K.: *Chem. Commun.* 16, 1977 (2003).
17. Russo A., De Fusco C., Lattanzi A.: *ChemCatChem* 4, 901 (2012).

18. Bethell D., Page P. C. B., Vahedi H.: *J. Org. Chem.* **65**, 6756 (2000).
19. Davis F. A., Sheppard A. C.: *Tetrahedron* **45**, 5703 (1989).
20. Davis F. A., Reddy R. T., Han W., Reddy R. E.: *Pure Appl. Chem.* **65**, 633 (1993).
21. Davis F. A., Reddy R. T., Han W., Carroll P. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1428 (1992).
22. Page P. C. B., Heer J. P., Bethell D., Lund B. A.: *Phosphorus, Sulfur Silicon* **153-154**, 247 (1999).
23. Głuszyńska A., Mackowska I., Rozwadowska M. D., Sienniak W.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 2499 (2004).
24. Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Fukuoka Y., Maegawa T., Kita Y.: *J. Org. Chem.* **64**, 3519 (1999).
25. Tohma H., Takizawa S., Morioka H., Maegawa T., Kita Y.: *Chem. Pharm. Bull.* **48**, 445 (2000).
26. Ozanne-Beaudenon A., Quideau S.: *Tetrahedron Lett.* **47**, 5869 (2006).
27. Liu Z. M., Zhao H., Li M. Q., Lan Y. B., Yao Q. B., Tao J. C., Wang X. W.: *Adv. Synth. Catal.* **354**, 1012 (2012).
28. Cibulka R.: *Chem. Listy* **104**, 326 (2010).
29. Massey V.: *Biochem. Soc. Trans.* **28**, 283 (2000).
30. Gelalcha F. G.: *Chem. Rev.* **107**, 3338 (2007).
31. Žurek J., Cibulka R., Dvořáková H., Svoboda J.: *Tetrahedron Lett.* **51**, 1083 (2010).
32. Ménová P., Kafka F., Dvořáková H., Gunnoo S., Šanda M., Cibulka R.: *Adv. Synth. Catal.* **353**, 865 (2011).
33. Lindén A. A., Johansson M., Hermanns N., Bäckvall J.-E.: *J. Org. Chem.* **71**, 3849 (2006).
34. Baxová L., Cibulka R., Hampl F.: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **277**, 53 (2007).
35. Cibulka R., Baxová L., Dvořáková H., Hampl F., Ménová P., Mojr V., Plancq B., Sayin S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **74**, 973 (2009).
36. Shinkai S., Yamaguchi T., Kawase A., Kitamura A., Manabe O.: *Chem. Commun.* **1987**, 1506.
37. Murahashi S. I.: *Angew. Chem., Int. Ed.* **34**, 2443 (1995).
38. Murahashi S.-I., Ono S., Imada Y.: *Angew. Chem., Int. Ed.* **41**, 2366 (2002).
39. Jurok R., Cibulka R., Dvořáková H., Hampl F., Hodačová J.: *Eur. J. Org. Chem.* **27**, 5217 (2010).
40. Mojr V., Herzig V., Buděšínský M., Cibulka R., Kraus T.: *Chem. Commun.* **46**, 7599 (2010).
41. Mojr V., Buděšínský M., Cibulka R., Kraus T.: *Org. Biomol. Chem.* **9**, 7318 (2011).
42. Imada Y., Iida H., Ono S., Murahashi S.-I.: *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 2868 (2003).

R. Cibulka and R. Jurok (*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Czech Republic*): **Organocatalytic Enantioselective Oxidations of Sulfides to Sulfoxides**

Organocatalytic systems for enantioselective oxidations of sulfides to sulfoxides are reviewed. The most promising systems utilize hydrogen peroxide as final oxidant and chiral imines, chiral phosphoric acid derivatives, or chiral flavinium salts as catalysts which are able to provide oxidation of sulfides with enantioselectivities up to 80 % ee for aryl methyl sulfides and 91 % ee for *tert*-butyl methyl sulfide. In addition, enantioselective oxidations with iodylbenzene or iodylbenzoic acid in the presence of non-racemic substituted tartaric acid are mentioned.