

Vorwort	5
1 Stereoisomerie	13
2 Historische Betrachtungen	19
3 Die Entstehung der homochiralen Welt	23
3.1 Homochiralität in der Natur	23
3.2 Theorien zum Ursprung der Homochiralität in der Natur	25
3.3 Anekdoten zur Bedeutung der Homochiralität	26
3.4 Die Entstehung der homochiralen Welt – ein Gedankenexperiment	27
3.4.1 Asymmetrie, Chiralität und Information	27
3.4.2 Symmetriebrechung und Information	28
3.4.3 Die Paritätsverletzung	29
4 Stereochemie der Arzneistoffe I: Chirale Verbindungen	33
4.1 Chiralität	34
4.1.1 Definition	34
4.1.2 Zusammenhänge zwischen Symmetrie, Asymmetrie, Chiralität und optischer Aktivität	34
4.1.3 Optische Aktivität	38
4.1.4 Zentrale Chiralität	39
4.1.4.1 Asymmetriezentren	39
4.1.4.2 Konfigurationsbezeichnungen	39
4.1.4.3 Stereospecific Numbering System (<i>sn</i> -Nomenklatur)	48
4.1.4.4 Verbindungen mit zwei und mehreren Asymmetriezentren	50
4.1.4.5 Heteroatome als Chiralitätszentren	51
4.1.5 Axiale Chiralität	54
4.1.6 Planare Chiralität	56
4.1.7 Helicität	58

4.2	Pseudo-Asymmetrie	58
4.3	Topizität und Prochiralität	64
4.3.1	Topizität am tetragonalen C-Atom	66
4.3.1.1	Homotopie	66
4.3.1.2	Enantiotopie (Prochiralität)	66
4.3.1.3	Diastereotopie	72
4.3.2	Prochiralität am trigonalen C-Atom	72
4.3.3	Die Cramsche Regel	74
4.4	Projektions- und Stereoformeln, Möglichkeiten der stereochemischen Darstellung	76
4.4.1	Computergraphik und Modelle	77
4.4.2	Molekulare elektrostatische Potentiale (MEP)	78
4.5	Stereochemie und Arzneistoffwirkung	80
4.5.1	Dreipunkt-Interaktionskonzept für Enantiomere	80
4.5.2	Die Pfeiffersche Regel	81
4.6	Auswahl von chiralen Arzneistoffen	82
4.6.1	Arzneistoffe mit einem asymmetrisch substituierten C-Atom als Chiralitätszentrum	82
4.6.1.1	Naturstoffe mit einem asymmetrisch substituierten C-Atom	82
4.6.1.2	Synthetische Arzneistoffe mit einem asymmetrisch substituierten C-Atom	87
4.6.2	Arzneistoffe mit zwei Asymmetriezentren	91
4.6.2.1	Aktuelle therapeutisch angewandte Naturstoffe mit zwei Chiralitätszentren	92
4.6.2.2	Aktuelle synthetische Arzneistoffe mit zwei Chiralitätszentren, die als reine Enantiomere angewandt werden	92
4.6.2.3	Aktuelle synthetische Arzneistoffe mit zwei Chiralitätszentren, die als Racemate angewandt werden	92
4.6.2.4	Aktuelle synthetische Arzneistoffe mit zwei Chiralitätszentren, die als Diastereomeregemische (zwei Enantiomerenpaare) angewandt werden	93
4.6.2.5	Bemerkungen zu einigen der aufgeführten Arzneistoffe	93
4.6.3	Aktuelle Arzneistoffe mit drei und mehr Asymmetriezentren	96

5	Stereochemie der Arzneistoffe II: <i>E/Z-(cis/trans)-</i>Isomerie und Ringsysteme	105
5.1	Nomenklatur	105
5.2	Eigenschaften	107
5.3	Isomerisierung	108
5.4	<i>E/Z</i> -Isomerie bei Arzneistoffen mit C=C-Doppelbindungen	109
5.5	<i>E/Z</i> -Isomerie bei C=N- und N=N-Doppelbindungen	115
5.6	<i>E/Z</i> -Isomerie bei Komplexen	116
5.7	Konjugierte Systeme	116
5.8	<i>E/Z</i> -Isomerie bei Ringsystemen (Monocyclen)	118
5.9	Kondensierte Ringe	128
5.10	Überbrückte Ringsysteme	146
6	Konformation	155
6.1	Nomenklatur der Konformation	156
6.2	Konformation von Cycloalkanen	156
6.3	Konformation und Arzneistoffwirkung	159
7	Gewinnung enantiomerenreiner Arzneistoffe	161
7.1	Racematspaltung	161
7.1.1	Mechanische Enantiomerentrennung (Handauslese)	162
7.1.2	Racematspaltung nach Überführen in Diastereomere	163
7.1.2.1	Salzbildung	163
7.1.2.2	Kovalente Derivatisierung mit chiralen Reagenzien	167
7.1.2.3	Bildung diastereomerer Komplexe	167
7.1.3	Biochemische Racemattrennung	168
7.1.4	Kinetische Trennung	168
7.2	Synthese enantiomerenreiner Arzneistoffe	171
7.2.1	Chirale Bausteine aus der Natur („chiral pool“)	171
7.2.2	Asymmetrische Synthese	171
7.2.2.1	Chemische Methoden der asymmetrischen Synthese	172
7.2.2.2	Asymmetrische Synthesen mit Enzymen	175

7.3	Stereoselektive und enantioselektive Reaktionen	175
7.3.1	Inversion	175
7.3.2	Retention	176
7.3.3	Racemisierung	176
8	Stereochemische Charakterisierung von Verbindungen . . .	179
8.1	Chiroptische Methoden	179
8.1.1	Polarimetrie: Bestimmung des Drehwertes	179
8.1.2	Optische Rotationsdispersion (ORD)	183
8.1.3	Circulardichroismus (CD)	184
8.2	Weitere Methoden der Strukturbestimmung	186
8.2.1	Röntgen-Kristallstrukturanalyse	186
8.2.2	Kernresonanzspektroskopie (NMR)	187
8.2.3	Massenspektrometrie (MS)	190
8.2.4	Computer-Aided Molecular Design (CAMD)	192
9	Stereochemie pharmazeutisch interessanter Zucker	197
9.1	Monosaccharide	197
9.1.1	Mutarotation	202
9.1.2	Derivate der Monosaccharide	203
9.2	Disaccharide, Oligosaccharide, Polysaccharide	205
9.2.1	Disaccharide	205
9.2.2	Oligo- und Polysaccharide	205
9.3	Glykoside	209
9.4	Zucker und Zucker-Derivate als Arzneistoffe	209
9.4.1	Monosaccharide	209
9.4.2	Disaccharide	209
9.4.3	Oligosaccharide	210
9.4.4	Polysaccharide	210
9.4.5	Glykoside	211
9.5	Zuckerähnliche Verbindungen	215
10	Stereochemie der Nucleinsäuren und ihrer Bauelemente .	217
10.1	Konfiguration der Nucleoside	221
10.1.1	Der Nachbargruppeneffekt	221

10.2	Konformation der Nucleoside	223
10.2.1	Die Konformation des Zuckerrings („Sugar-Puckering“) . . .	223
10.2.2	Die nucleosidische Bindung	223
10.3	Nucleoside als Arzneistoffe	223
10.4	Phosphorthionat-Analoga von Nucleotiden	224
10.5	Nucleinsäuren	227
10.6	Interkalierende Zytostatika	228
10.7	Alkylanzien	228
10.8	Gentherapie und Therapie mit Oligonucleotiden	228
11	Stereochemie der Proteine und ihrer Bauelemente	231
11.1	Chirale Bausteine des Lebens, die Aminosäuren	231
11.2	Die Eigenschaften der natürlichen Aminosäuren	233
11.3	Proteine und Peptide, kombinatorische Vielfalt	235
11.4	Sekundärstrukturen in Peptiden und Proteinen	240
11.5	Symmetrie in Proteinen	244
11.6	Pseudosymmetrie in Proteinen	245
11.7	Dimerisierung und Oligomerisierung	246
11.8	Asymmetrische Räume, die „Active Site“	246
11.9	Peptide, Maximierung der asymmetrischen Bindungs- geometrie	247
12	Stereochemische Aspekte des Arzneistoff-Schicksals . . .	251
12.1	Stereochemische Phänomene sinnlicher Wahrnehmung . .	252
12.2	Stereoselektive Erkennung bei Rezeptoren und Enzymen . .	257
12.3	Konformation und Arzneistoffwirkung – das Pharmakophor-Konzept	263
12.4	Implikationen für die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	267
12.4.1	Enantiomeren-Interaktionen	268
12.4.2	Metabolisierung, Transport und Verteilung	270
12.4.3	Toxizität	272

13	Glossar	275
14	Stereochemische Bezeichnungen und Symbole	287
	Farbabbildungen	289
	Stichwortverzeichnis	313