

Lassen sich Moleküle mit mehreren stereogenen Elementen nach der CIP-Nomenklatur angemessen beschreiben? Eine Fallstudie mit Vancomycin und verwandten Verbindungen**

K. C. Nicolaou,* Christopher N. C. Boddy und Jay S. Siegel*

Das Cahn-Ingold-Prelog(CIP)-System^[1-3] ist das vorherrschende Regelwerk zur Spezifizierung der Chiralität chemischer Verbindungen. Trotz seiner Einfachheit hat sich das CIP-System bei der Beschreibung der Konfiguration von chiralen Molekülen sehr gut bewährt, auch bei Molekülen mit vielen tetraedrischen Stereozentren. Um alle Typen von Stereoisomeren allgemein gültig benennen zu können, wurden stereogene Einheiten wie Achsen und Ebenen eingeführt und kodifiziert.^[1] Die genaue Identifizierung dieser Elemente und die Konventionen bei der Festlegung der auf ihnen gründenden Konfigurationen waren weitaus weniger „benutzerfreundlich“ als die Nomenklaturregeln für das einfache tetraedrische Chiralitätszentrum. Die „planaren“ Elemente wurden völlig vernachlässigt,^[4] und die wechselvolle Geschichte der „axialen“ Elemente führte zu einer aufgrund von Revisionen und Aufhebungen schwer zu interpretierenden Literatur der „stereochemischen Taxonomie“. Die Beschäftigung mit Spiroverbindungen, Biarylen, Cyclophanen, Metalloenen und Allenen führte manchmal dazu, dass stereogene Achsen und Ebenen „ordiniert“ wurden, nur um wenig später „exkommuniziert“ zu werden, als die „Theologen“ sich mit Fragen über die Rolle der Konformation und Konnektivität unter dem Zwang von Zeitskalen und Freiheitsgraden oder über die Feinheiten der Wahl zwischen den Deskriptoren *R/S* und *P/M* herumschlugen. Der Suche nach einer eindeutigen Definition fundamentaler Elemente wurde so viel Aufmerksamkeit geschenkt, dass nur wenig Zeit blieb, über Moleküle

mit mehreren „axialen“ Chiralitätselementen nachzudenken; komplexe Debatten über die Ausrichtung cyclischer Verbindungen und die dadurch auftretende Cyclostereoisomerie überließ man den „chemo-talmudistischen“ Gelehrten.^[5] Dieses Fehlen eines nützlichen theoretischen Unterbaus ist der Grund für die jüngsten Verwirrungen auf dem Gebiet der Nomenklatur gewisser Glycopeptid-Antibiotika.^[6-9] Angesichts der wachsenden Zahl an Verbindungen mit stereogenen Achsen wie komplexen Naturstoffen, molekularen Schaltern^[10] und supramolekularen Systemen^[11] ist eine Diskussion über die Verwendbarkeit des CIP-Systems für die Beschreibung solcher komplexen Moleküle gerechtfertigt. Als Beispiel eines solchen Moleküls mit vielfältigen Stereoelementen, insbesondere mit mehreren stereogenen Achsen, soll das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin **1**^[6, 12] dienen (Schema 1). Die anspruchsvolle Stereochemie dieser Naturstoffklasse veranlasste uns, ein kurzes und einfaches Verfahren zur Beschreibung stereogener Achsen auszuarbeiten, das unserer Meinung nach eine sinnvolle und notwendige Ergänzung des CIP-Systems^[3] ist, da es eine direkte Unterscheidung zwischen axialen und zentralen Elementen zulässt, ohne dass zusätzliche Deskriptoren eingeführt werden müssten.

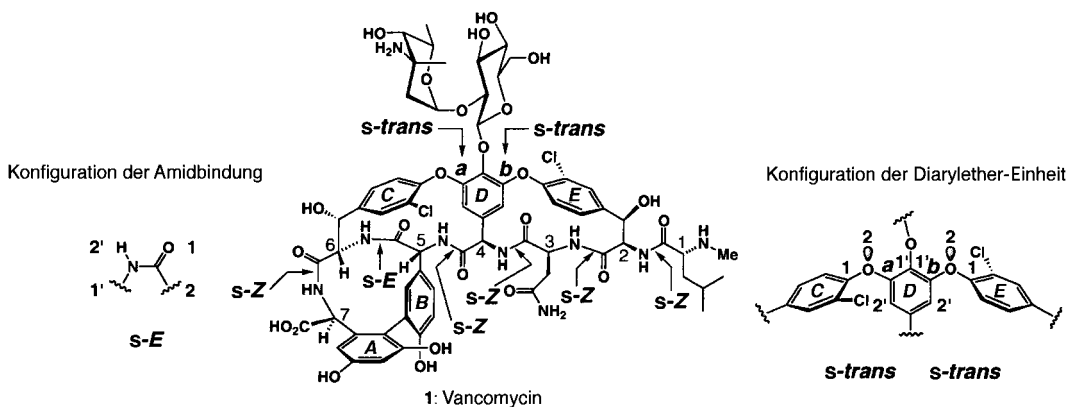
Vancomycin und andere Glycopeptid-Antibiotika gehören zur umfangreichen und wichtigen Gruppe klinisch relevanter Antibiotika, denn sie sind das Mittel der Wahl zur Bekämpfung mehrfach-resistenter Bakterien.^[6, 12] Sie sind allerdings auch unter stereochemischen Aspekt äußerst interessant, da sie eine Fülle von stereochemischen Elementen im Molekül aufweisen. Diese Naturstoffe haben verschiedene stereogene Zentren und Achsen, und außerdem kann wegen ihrer cyclischen Struktur Cyclostereoisomerie^[5, 13-16] auftreten, ein kompliziertes stereochemisches Phänomen, das auf gerichteten Bindungen in einem Cyclus basiert und oft übersehen und kaum erörtert wird.

Die Glycopeptid-Antibiotika enthalten allgemein vier typische Strukturbereiche (Kohlenhydrat-, Peptid-, Biaryl- und Diarylether-Bereich) und zahlreiche stereochemische Elemente. Allein der Peptidabschnitt weist sieben bis neun stereogene Zentren auf. Von den sieben Aminosäuren, die die Peptidkette von Vancomycin **1** bilden, haben drei *S*- und vier *R*-Konfiguration (Schema 1). Zwei dieser Aminosäuren haben ein zweites stereogenes Zentrum am β -C-Atom. An den Cyclopeptidabschnitt ist eine unterschiedliche Zahl von Zu-

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu

Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Prof. Dr. J. S. Siegel
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0358 (USA)
Fax: (+1) 858-822-0386
E-mail: jssiegel@ucsd.edu

[**] Wir danken Professor Dieter Hellwinkel für die Hinweise auf die widersprüchlichen stereochemischen Angaben in unserem Übersichtsartikel^[6] und in anderen Publikationen sowie Kurt Mislow für anregende und nützliche Diskussionen.



Schema 1. Bei den Glycopeptid-Antibiotika treten zwei Arten von *cis-trans*-Isomerie auf, wie am Beispiel von Vancomycin **1** zu sehen ist. Zum einen kommen *s-Z*- und *s-E*-konfigurierte Amidbindungen vor, zum anderen haben die Diarylethersysteme zwei stereochemische mit *a* und *b* markierte Elemente, die infolge der geringen Größe des Makrocyclus in der *s-trans*-Konfiguration vorliegen.

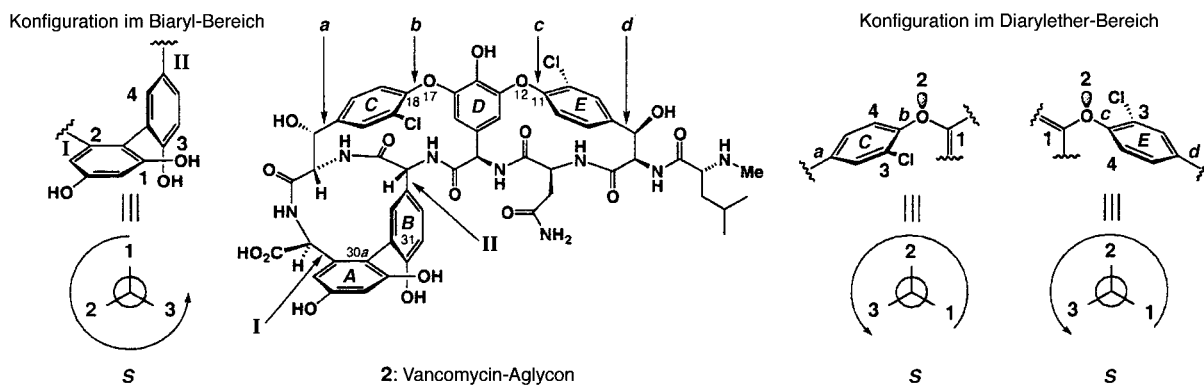
ckerresten gebunden, wodurch die Zahl an stereogenen Zentren nochmals beträchtlich erhöht wird. Berücksichtigt man nur diese Zentren, so errechnen sich für Vancomycin **1** 2¹⁷ (131072) mögliche topographische Konfigurationen,^[17] eine bemerkenswerte Basis für molekulare Diversität.^[18]

Die Glycopeptid-Antibiotika können im Prinzip als Stereoisomere auftreten, die auf zwei unterschiedliche Typen von *cis-trans*-Stereoisomerie zurückzuführen sind. Die Amidbindungen können entweder *s-Z*- oder *s-E*-Konfiguration aufweisen, wobei in den meisten dieser Verbindungen *s-Z*-konfigurierte Amidbindungen vorkommen. Die Amidbindung zwischen den Aminosäuren 5 und 6 liegt jedoch in der *s-E*-Konfiguration vor (Schema 1).^[19, 20] Das mögliche Auftreten weiterer *cis-trans*-Isomere hängt von der Anordnung im Diarylether-Bereich ab. Streng genommen sind die mit *a* und *b* gekennzeichneten Bindungen stereochemische Elemente, die entweder *s-cis*- oder *s-trans*-Konfiguration einnehmen könnten, aber aufgrund der Ringgröße tritt nur *s-trans*-Konfiguration auf (Schema 1).

Nicht weniger als sieben stereogene Achsen, die die Grundlage für Atropisomerie^[21] bilden, existieren im Biaryl- und Diarylether-Bereich der Glycopeptid-Antibiotika. Eine stereogene Achse befindet sich im Biarylsystem (*AB*, Schema 2). Dadurch, dass die Rotation der Arylringe um die Biarylbindung durch die Ringspannung im Makrocyclus und

die Substituenten an den Arylringen verhindert wird, können zwei Isomere auftreten. Alle biogenen Glycopeptid-Antibiotika weisen im Biarylsystem die in Schema 2^[6] wiedergegebene Konfiguration auf, obgleich Modelle des Biarylsystems mit beiden atropisomeren Konfigurationen bereits synthetisiert wurden.^[20] Zwei weitere Achsen rühren von der Verknüpfung der Biaryleinheit in dem zwölfgliedrigen Makrocyclus her. Sie stimmen zwar wegen der geringen Ringgröße mit der Achse im Biarylsystem überein, sind aber trotzdem stereochemische Elemente. Im Diarylether-Bereich (*C-O-D* und *D-O-E*, Schema 2) kann ebenfalls Atropisomerie auftreten. Wegen der Cl-Substituenten an den Arylringen und der durch die geringe Größe des Makrocyclus verursachten Spannungen sind die mit *a-d* markierten Bindungen (Schema 2) stereogene Achsen. Im Vancomycin-Aglycon **2** (Schema 2) haben die Diarylether-Einheiten die gleiche Konfiguration,^[6] die auch in allen anderen natürlichen Glycopeptid-Antibiotika vorkommt. Synthesezwischenverbindungen von Vancomycin mit beiden atropisomeren Konfigurationen wurden jedoch schon beschrieben.^[7, 8, 22-25]

Die Identifizierung und Benennung dieser vielen stereogenen Achsen ist ein beachtliches Nomenklaturproblem. Die Wahl eines geeigneten Deskriptors und seine Zuordnung sind wegen der historisch bedingten Inkonsistenzen im CIP-System nicht eindeutig nachzuvollziehen. Die Klassifizierung



Schema 2. Atropisomerie tritt auf, da die Rotation um drei stereogene Achsen im Vancomycin-Aglycon **2** behindert ist. Die Biarylbindung ist ebenso eine stereogene Achse wie die mit I und II bezeichneten Bindungen. Das abgebildete Atropisomer hat *S*-Konfiguration in Bezug auf die Biarylbindung. Die mit *a-d* markierten Bindungen im Diarylether-Bereich sind ebenfalls stereogene Achsen, von denen *b* und *c* *S*-konfiguriert sind.

stereogener Einheiten in Zentren, Achsen und Ebenen erfolgte durch Cahn, Ingold und Prelog im Jahr 1956.^[1] Seitdem waren stereogene Achsen und Ebenen das Thema vieler interessanter Diskussionen.^[2-4, 26] Stereogene Achsen und Ebenen wurden im CIP-System eingeführt, um die Systeme zu spezifizieren, die allein mit stereogenen Zentren nicht mehr ausreichend beschrieben werden konnten.^[2, 27] Seit 1966 werden die Deskriptoren *R* und *S* zur Beschreibung aller stereogener Einheiten verwendet. Die Präfixe *a* und *p* sollten der Unterscheidung zwischen stereogenen Achsen und stereogenen Ebenen dienen; *aR* und *aS* sollten demnach eine stereogene Achse und *pR* und *pS* eine stereogene Ebene beschreiben.^[2] Hirschmann und Hanson vereinfachten die Dinge, indem sie zeigten, dass Achsen und Ebenen auf ein einziges Element reduziert werden können.^[4] Das Wesentliche ihrer Erörterung wurde von Prelog und Helmchen 1982 als Vereinbarung übernommen.^[3] Trotzdem blieb die Anwendung der Nomenklatur hinsichtlich stereogener Achsen problematisch.^[28]

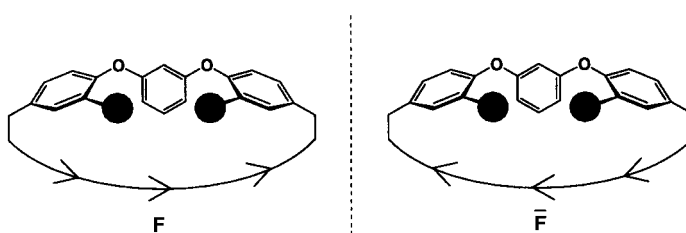
In ihrer Diskussion über konfigurative und konformative Stereoisomere^[29] unterteilten Cahn, Ingold und Prelog die stereogenen Achsen:^[2] Konfigurative stereogene Achsen sollten mit den Deskriptoren *aR* und *aS* und konformative stereogene Achsen durch die Deskriptoren *P* und *M* spezifiziert werden. Aber sie lockerten diese Regel, indem sie festlegten, dass „both methods of specifying the chirality of (conformational stereogenic axes) would be regarded as available.“^[2] Auch gaben sie zu verstehen, dass eine Unterscheidung zwischen konfigurativen und konformativen stereogenen Elementen keine Grundlage für eine stereochemische Terminologie sei. Diese Behauptung wurde von Helmchen stark unterstützt.^[30] Überraschenderweise wurden bei der Revision des CIP-Systems im Jahr 1982 stereogene Achsen als konformative Elemente betrachtet, die mit Hilfe der Helizitätsdeskriptoren *P* und *M* spezifiziert werden sollten.^[3] Viele Substanzen wie chirale Biaryle oder Allene blieben allerdings von diesem Hin und Her unberührt.

Infolgedessen ist es kaum verwunderlich, dass viele Chemiker angesichts der vielfältigen Auswahl, die das CIP-System für die Spezifizierung stereogener Achsen bietet, etwas verwirrt waren. Wir empfehlen, an dem einfachsten Benennungsschema festzuhalten, mit dem die Lage und die Konfiguration eines jeden Elements identifiziert werden kann. Diesbezüglich sollten vorrangig die Deskriptoren *R* und *S* vergeben werden, ergänzt mit einem „Lokator“, der zur Unterscheidung zwischen einer Achse und einem Zentrum dient und die Lage des Elements im Molekül angibt: Die Bezeichnung (30*a*:31*S*) definiert unmissverständlich die Lage und die Konfiguration der Biaryl-Achse.^[31-33] Die Deskriptoren *P* und *M* sind hier überflüssig, denn mit den Deskriptoren *R* und *S* können diese stereogenen Elemente ausreichend und eindeutig bezeichnet werden. Die Verwendung von *P* und *M*, die ebenfalls mit einem „Lokator“ hätten ergänzt werden müssen, kompliziert die Angelegenheit, indem die strittige Frage nach konformativem oder konfigurativem Element eingebracht wird.

Unserer Meinung nach sollten die Deskriptoren *P* und *M* bei der Spezifizierung von Systemen verwendet werden, deren Konfiguration mit den Deskriptoren *R* und *S* nur

unzureichend beschrieben werden kann, beispielsweise bei der von helicaler Doppelstrang-DNA, bei der die B-Form *P*-Konfiguration und die Z-Form *M*-Konfiguration aufweist. Diese Empfehlung steht im Einklang mit den Leitprinzipien, die Prelog und Helmchen in ihrer Revision des CIP-Systems aufstellten, indem sie feststellten, dass bereits getroffene Zuordnungen möglichst unverändert bleiben sollten und dass es angesichts der Überfülle an stereochemischen Begriffen eine Selbstbeschränkung bei der Einführung neuer Begriffe geben müsse.^[3]

Außerdem enthalten die Glycopeptid-Antibiotika ein stereogenes Element, das auf die Ringrichtung in ihrem Peptidgerüst zurückzuführen ist. Dadurch können Cyclostereoisomere auftreten.^[5, 13-16] Diese schwierige und häufig übersehene Art von Isomerie wurde erstmals von Prelog et al. beschrieben^[13] und untersucht.^[14] Eine kritische Überprüfung ergab, dass diese Isomerie in Übereinstimmung mit einer genauen Symmetrieanalyse stand.^[5, 15, 16] Cyclostereoisomere sind Isomere,^[5, 15] die von der Richtung der betreffenden chemischen Bindungen abhängen (z. B. kann eine Peptidbindung durch die Atomfolge C(O)N(H) oder N(H)C(O) festgelegt sein). Die Diarylether-Makrocyclen der Glycopeptid-Antibiotika weisen viele Merkmale für das Auftreten von Cyclostereoisomerie auf. Das hypothetische Modell in Schema 3 veranschaulicht dieses Phänomen. Die *meso*-artige



Schema 3. Bei diesem hypothetischen Modell eines Glycopeptid-Antibiotikums tritt Cyclostereoisomerie auf. Die beiden Cyclostereoisomere unterscheiden sich hinsichtlich der Richtung der Peptidbindungen.

Konfiguration der Atropisomere im Diarylether-Bereich bleibt ohne Berücksichtigung des richtungsabhängigen Elements der Peptidkette bei der Spiegelung unverändert. Zieht man aber dieses richtungsabhängige Element bei der Betrachtung mit ein, erkennt man, dass Cyclostereoisomere auftreten. Dieses Phänomen tritt unabhängig von irgendwelchen Stereozentren in dem Peptidgerüst auf (z. B. auch dann, wenn das Peptidgerüst nur aus Glycineinheiten besteht).^[34]

Glycopeptid-Antibiotika-Moleküle sind Meisterwerke der Natur, ihre Fülle und Vielfalt an stereochemischen Elementen ist faszinierend. In unserem Beitrag haben wir diese stereogenen Einheiten beschrieben und eine Konvention zur eindeutigen Bezeichnung stereogener Achsen vorgeschlagen, die die Kommunikation unter den auf diesem Gebiet forschenden Wissenschaftlern erleichtern soll. Nach dieser Konvention werden die stereogenen Achsen in Vancomycin **1** folgendermaßen bezeichnet: (11:12*S*, 17:18*S*, 30*a*:31*S*) (zur Bezifferung siehe Schema 2).^[33] Außerdem haben wir gezeigt, dass die Glycopeptid-Antibiotika ein interessanter Ausgangs-

punkt zur Erforschung der Cyclostereoisomerie und ihres Einflusses auf biologisch aktive Moleküle sind.

Die jüngsten Fortschritte in der Chemie, Biologie und den Materialwissenschaften führen dazu, dass das CIP-System auf Moleküle angewandt wird, die damit nicht eindeutig spezifiziert werden können. Das CIP-System hat bisher großartige Dienste bei der Beschreibung von Stereoisomeren geleistet, aber nun ist es an der Zeit, zumindest den Teil zu überarbeiten, der die stereogenen Achsen betrifft, und ihn dem aktuellen Stand des wissenschaftlichen Fortschritts anzupassen. Wenn wir auch empfehlen, unseren Vorschlag zur Spezifizierung stereogener Achsen anzunehmen, so war unser erster Beweggrund, diesen Beitrag zu schreiben, einen Anstoß zu einer Diskussion zu geben, die zu einer klaren Beschreibung stereogener Achsen durch das CIP-System führt.

[1] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* **1956**, *12*, 81–94.
 [2] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
 [3] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583.
 [4] H. Hirschmann, K. R. Hanson, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 183–229.
 [5] K. Mislow, *Chimia* **1986**, *40*, 395–402.
 [6] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2097–2152.
 [7] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
 [8] D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8920–8926.
 [9] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
 [10] B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789–1816.
 [11] Y. Mizuno, T. Aida, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5278–5285.
 [12] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193.
 [13] V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288–2294.
 [14] H. Gerlach, J. A. Owtshinnikow, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2294–2302.
 [15] M. D. Singh, J. Siegel, S. E. Biali, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3397–3402.
 [16] R. Cruse in *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen* (Hrsg.: E. L. Eliel), Verlag Chemie, Weinheim, **1966**, S. 215–225.
 [17] Vancomycin **1** und alle anderen Glycopeptid-Antibiotika enthalten sowohl proteinogene und nichtproteinogene Aminosäuren als auch „gewöhnliche“ und „ungewöhnliche“ Zucker. Folglich ist die Berechnung von 2¹⁷ Stereoisomeren aufgrund 17 vorhandener stereogener Zentren ein realistisches Maß für die molekulare Diversität.
 [18] *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery* (Hrsg.: M. Gordon, J. F. Kerwin, Jr.), Wiley, New York, **1998**.
 [19] Die *cis-trans*-Konfigurationen der Amidbindungen in den Glycopeptid-Antibiotika sind oft falsch bestimmt worden.^[6, 20] Die richtige Zuordnung ist in Schema 1 wiedergegeben.
 [20] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029–6032.
 [21] Zur Definition von Atropisomeren: *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.

[22] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704.
 [23] a) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714; b) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2717; c) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719.
 [24] D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.
 [25] Die Konfiguration im Diarylether-Bereich der Glycopeptid-Antibiotika ist oft falsch bestimmt worden.^[6–8] Die korrekte Zuordnung erfolgt in diesem Betrag.
 [26] K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319–3328.
 [27] Es ist etwas erstaunlich, dass Cahn, Ingold und Prelog die Zerlegung der Strukturen in Zentren, Achsen und Ebenen vorschreiben. Sie stellen 1966 fest, dass ein „chiral centre that is not the seat of an atom can be contemplated.“^[2] Folgt man diesem Gedankengang, so ist die Einführung stereogener Achsen und Ebenen unnötig, zumindest in allen Beispielen, die Cahn, Ingold und Prelog beschrieben haben.^[1, 2] Alle stereogenen Elemente können als stereogene Zentren angesehen werden.^[4, 26]
 [28] Bemerkenswert ist, dass sogar in Eliels Kompendium über Stereochemie^[9] eine eindeutige Bezeichnung für ein axiales Element wie ein einfaches chirales Allen schwer zu finden ist.
 [29] „By configuration is meant the space-arrangement of a model representing a molecular state with neglect of the distinctions between varieties of that state which differ only as after relative rotations of groups directly bonded together, about internuclear lines of their intervening, formally single bonds; and by a conformational molecular state ... is meant a space-arrangement which signalises such a distinction, and identifies such a variety-state.“^[2]
 [30] „Stereo selective Synthesis“: G. Helmchen, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th.ed. 1952-*, Vol. E 21/a, 1983, S. 1–63.
 [31] Um die absolute Konfiguration einer stereogenen Achse zu bestimmen, müssen die Liganden nach den Sequenzregeln des CIP-Systems geordnet werden.^[32] Zuerst wird jedoch die Priorität der Atome bestimmt, die die Endpunkte der Achse bilden. Daraufhin wird den Substituenten auf der Seite mit der höheren Priorität Rang 1 und 2 zugeordnet, den Substituenten der anderen Seite der Achse Rang 3 und 4. Wenn die beiden Atome der Achse die gleiche Priorität haben, erhält der Substituent mit der höchsten Priorität Rang 1 und der benachbarte Substituent auf der gleichen Seite Rang 2. Die Substituenten auf der anderen Seite erhalten folglich Rang 3 und 4. Diese vier Substituenten bilden die Eckpunkte eines keilförmig gestreckten Tetraeders, durch dessen Mittelpunkt die stereogene Achse verläuft. Mit Hilfe der Chiralitätsregel kann nun die Konfiguration (*R* oder *S*), wie in Schema 2 angegeben, festgelegt werden.
 [32] P. Mata, A. M. Lobo, C. Marshall, A. P. Johnson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 657–668.
 [33] Die vollständige Spezifizierung von Vancomycin **1** ist in Lit. [6] zu finden. Jede stereogene Achse wird durch die beiden die Endpunkte der Achse bildenden Atome definiert; die Ziffern dieser Atome werden durch einen Doppelpunkt getrennt, und der Deskriptor *R* oder *S* wird nachgestellt.
 [34] Die beiden isomeren Formen in Schema 3 können zwar durch eine entsprechende Bezifferung und die Vergabe von stereochemischen Deskriptoren unterschieden werden, sie sind aber trotzdem Cyclostereoisomere. Generell können zwei beliebige Cyclostereoisomere durch eine entsprechende Bezifferung und stereochemische Deskriptoren unterschieden werden. Somit kann man die zwei Isomere von *cis*-3,5-Dimethylcaprolactam als Cyclostereoisomere auffassen.