

# Katalytische enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinylden und Alkenen: der direkte Weg zu enantiomerenangereicherten mehrfach substituierten Prolinderivaten\*\*

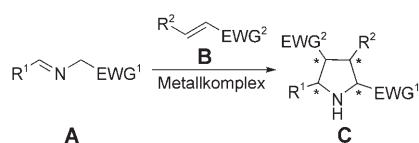
Carmen Nájera\* und José M. Sansano\*

## Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Azomethinylide · Chirale Liganden · Cycloadditionen · Lewis-Säuren

Der andauernde Bedarf an enantiomerenangereicherten Molekülen lässt das Interesse an asymmetrischen Synthesen stetig wachsen. Wünschenswert ist dabei die Generierung der größtmöglichen Zahl stereogener Zentren in nur einem Reaktionsschritt unter Beteiligung möglichst weniger Reagentien. Hierfür kann die asymmetrische Katalyse<sup>[1]</sup> sowohl in ökonomischer als auch präparativer Hinsicht ein effizientes Werkzeug sein; dies gilt besonders für pericyclische Reaktionen, in denen die relative und absolute Konfiguration von mehreren Kohlenstoffatomen nahezu gleichzeitig festgelegt werden kann.

Ein Beispiel ist die 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinylden (aus Iminen **A**) und Alkenen (**B**),<sup>[2]</sup> die auf direktem Weg die stereoselektive Herstellung von Pyrrolidin- oder Prolinderivaten (**C**) ermöglicht (Schema 1). Solche Moleküle **C**, die über längere und komplexere Syntheserouten erhalten werden können, umfassen z.B. bedeutende Arzneimittel und natürliche Alkaloide, Organokatalysatoren und Bau-



**Schema 1.** EWG = elektronenziehende Gruppe.

steine in der organischen Synthese.<sup>[3]</sup> Bei dieser Cycloaddition fördert die besondere Struktur des Azomethinylds eine charakteristische Grenzorbital(FMO)-kontrollierte Reaktion mit Alkenen, was zur Bildung von vier Stereozentren mit hoher Stereoselektivität führen kann. Es stehen mehrere Verfahren zur Erzeugung der Azomethinylide zur Verfügung, von denen die Metallierung von Iminoestern (**A**) am weitesten verbreitet ist.<sup>[2a,c]</sup> Die Vorteile der In-situ-Herstellung der Metalloazomethindipole aus  $\alpha$ -Iminoestern **A** im basischen Medium, wie das Arbeiten bei Raumtemperatur mit einem hoch koordinierten Übergangszustand und die Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen, machen diese Reaktion außerordentlich attraktiv (Schema 1).

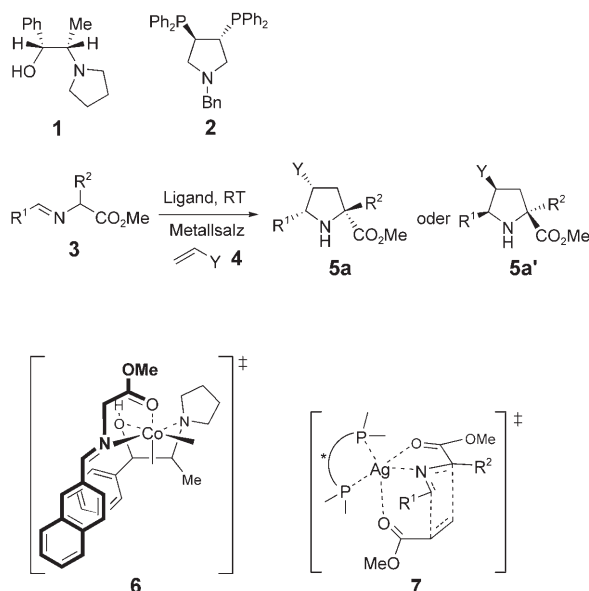
Die asymmetrische Version dieser 1,3-dipolaren Cycloaddition kann mithilfe verschiedener Strategien realisiert werden: a) durch Anbringen einer chiralen Hilfsgruppe an der Imino- ( $R^1$ ) oder der elektronenziehenden Gruppe ( $EWG^1$ ) des Dipols **A**; b) durch Anbringen einer chiralen Hilfsgruppe an der  $EWG^2$  des Alkens **B**; c) durch die Verwendung einer chiralen Lewis-Säure, die zur Chelatisierung der beiden

Komponenten **A** und **B** in der Lage ist. Der letztgenannten Strategie folgend und unter Berücksichtigung aller zuvor aufgeführten Vorzüge dieser Metalloazomethinylide verwendeten Grigg und Mitarbeiter bei der Reaktion der Dipolvorstufe **3** mit dem Dipolarophil **4** eine stöchiometrische Menge des Katalysatorsystems Ephedrinderivat **1**/Cobalt(II)-chlorid, was für das Enantiomer **5a** zu einem ausgezeichneten *ee*-Wert mit einer vollständigen *endo*-Selektivität führte (Schema 2, Tabelle 1).<sup>[4,5]</sup> Der aus Bisphosphan **2**/AgOTf (Tf = Trifluormethansulfonyl) gebildete stöchiometrische Katalysator lieferte dagegen das andere Enantiomer, *endo*-**5a'**, wenn auch mit niedrigerer Enantioselektivität.<sup>[5]</sup> Die hohen Enantiomerenüberschüsse lassen sich mit dem Auftreten der kompakten Übergangszustände **6** bzw. **7** erklären.

Trotz dieser vielversprechenden Beispiele wurde die erste asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition, bei der substöchiometrische Mengen eines chiralen Metallkomplexes eingesetzt wurden, erst 2002 beschrieben.<sup>[6]</sup> Zhang und Mitarbeiter schützten chirale Bisphosphanliganden wie Binap ((*R,R*)- oder (*S,S*)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl), Me-DuPhos ((*(-)*)-1,2-Bis-(2*R,5R*)-2,5-dimethylphospholano]benzol), PennPhos (*(P,P'*)-1,2-Phenylenbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphobicyclo[2.2.1]heptan) und Bicp ((*R,R*)- oder (*S,S*)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)dicyclopentan) mit Silberacetat, erhielten aber mit diesen Liganden bei der Cycloisierungsreaktion der Iminoester **3** mit

[\*] Prof. Dr. C. Nájera, Dr. J. M. Sansano  
Departamento de Química Orgánica  
Universidad de Alicante  
Apartado 99, 03080 Alicante (Spanien)  
Fax: (+34) 965-903-549  
E-mail: cnajera@ua.es  
jmsansano@ua.es

[\*\*] Wir danken dem spanischen Ministerium für Wissenschaft und Technik (BQU2001-0724-CO2 und CTQ 2004-00808/BQU), der Generalitat Valenciana (CTIOIB/2002/320 und GRUPOS 03/134) und der Universität Alicante für die finanzielle Unterstützung.



**Schema 2.**  $R^1$  = 2-Naphthyl,  $R^2$ : siehe Tabelle 1, **4** als Lösungsmittel mit  $Y = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Bn}$  = Benzyl.

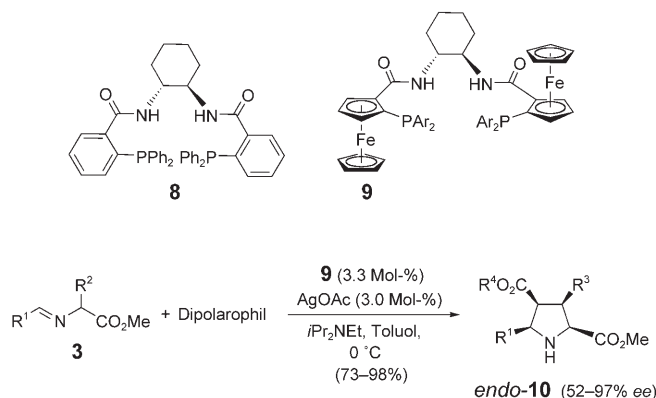
**Tabelle 1:** Asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition unter Verwendung stöchiometrischer Katalysatorsysteme (siehe Schema 2).

$R^2$	Y	Ligand <sup>[a]</sup>	Metallsalz <sup>[a]</sup>	Ausb. [%]	<b>5</b> ee [%]
H	$\text{CO}_2\text{Me}$	<b>1</b>	$\text{CoCl}_2$	84	<b>5a</b> 96
Me	$\text{COMe}$	<b>2</b>	$\text{AgOTf}$	83	<b>5a'</b> 70
Me	$\text{SO}_2\text{Ph}$	<b>2</b>	$\text{AgOTf}$	84	<b>5a'</b> 70

[a] 100 Mol-%.

Dimethylmaleat sehr niedrige Enantio- und selbst Diastereoselektivitäten.<sup>[6]</sup> Erst mit Trosts Ligand **8**<sup>[7]</sup> erzielten sie eine vielversprechende, höhere Enantioselektivität, wobei offenbar bei der Komplexbildung des chiralen Liganden mit dem Silberkation der schwachen Wechselwirkung der Bisamid-Stickstoff-

atome eine wichtige Rolle zukam (Schema 3).<sup>[6]</sup> Ein vergleichbarer Ligand **9** mit einem zusätzlichen Element von planarer Chiralität (zwei Ferroceneinheiten) wurde entwickelt, um unterschiedliche sterische und stereoelektronische Eigenschaften auf das Produkt zu übertragen (Schema 3). Mit diesem Liganden wurden für die *endo*-**10**-Addukte die besten Ergebnisse erzielt, wenn es sich bei der Arylgruppe um eine 3,5-Dimethylphenylgruppe handelte und ebenfalls Dimethylmaleat verwendet wurde (Tabelle 2).<sup>[6]</sup> Überraschenderweise wurde das Addukt **10** auch dann in guten Ausbeuten und bemerkenswerter Enantiomerenreinheit gebildet, wenn es sich beim Substituenten  $R^1$  der Vorstufe **3** um eine Cyclohexyl- oder Isopropylgruppe handelte. In vorangegangenen Arbeiten war darauf hingewiesen worden, dass eine Michael-Addition des Dipols an das elektrophile Alken zu erwarten ist und normalerweise keine weitere Cyclisierung stattfindet, wenn  $R^1$  ein Alkylsubstituent ist.<sup>[8]</sup> Auch ein weiteres Dipolarophil, *tert*-Butylacrylat, zeichnete



**Schema 3.**  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ : siehe Tabelle 2,  $R^2 = \text{H}$ .,  $\text{Ar} = 3,5$ -Dimethylphenyl.

**Tabelle 2:** Asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition unter Verwendung substöchiometrischer Mengen eines chiralen Metallkomplexes (siehe Schema 3).

$R^1$	Dipolarophil	Ausb. [%]	ee [%]
Ph	Methylmaleat	87	87
4-(NC) $\text{C}_6\text{H}_4$	Methylmaleat	90	86
2-Naph <sup>[a]</sup>	Methylmaleat	98	97
<i>i</i> Pr	Methylmaleat	82	70
Cy <sup>[b]</sup>	Methylmaleat	82	81
Ph	Methylacrylat	90	60
Ph	<i>tert</i> -Butylacrylat	85	93
Ph	NMM <sup>[c]</sup>	87	79

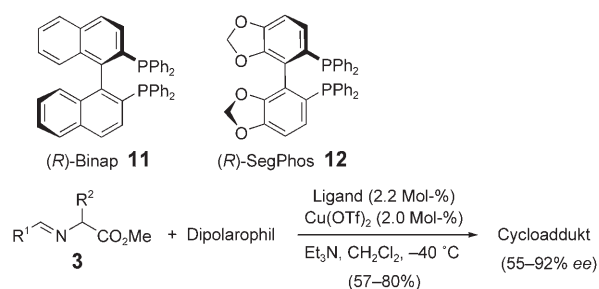
[a] Naph = Naphthyl, [b] Cy = Cyclohexyl, [c] NMM = *N*-Methylmaleimid.

sich durch eine sehr hohe Enantioselektivität aus (Tabelle 2).<sup>[6]</sup>

Es wurde allerdings gezeigt, dass chirale Bisphosphanliganden mit Kupfertriflat einen geeigneteren Komplex bildeten als mit Silberacetat. Komatsu und Mitarbeiter fanden unter Verwendung von chiralem Bisphosphan und Kupfer(II)-triflat bei  $-40^\circ\text{C}$  eine umgekehrte *exo*-Selektivität.<sup>[9]</sup> In den meisten Fällen war bei der Verwendung von *N*-Phenylmaleimid (NPM) das *exo/endo*-Verhältnis größer als 95:5; die höhere Enantioselektivität wurde mit einem Katalysatorsystem aus (*R*)-Binap (**11**) oder (*R*)-SegPhos (**12**) und Kupfer(II)-triflat erreicht (Schema 4). Mit anderen Dipolarophilen wie Dimethylfumarat oder Fumaronitril war der Anteil des gebildeten *endo*-Addukts (z. B. **14**) größer (Tabelle 3).

Von den Autoren wurde ein plausibler Mechanismus für die Cycloaddition als Erklärung für die erhaltene Diastereoselektivität vorgeschlagen (Schema 2): Danach würde unter basischen Bedingungen das Azomethinylid **15** entstehen und mit NPM zum *exo*-Übergangszustand **16** reagieren, da hier die sterischen Wechselwirkungen zwischen NPM und Bisphosphanligand geringer ausfallen als im *endo*-Übergangszustand **16** (Schema 5). ZINDO-Rechnungen<sup>[9b]</sup> stützten diese Hypothese ebenfalls.<sup>[9]</sup>

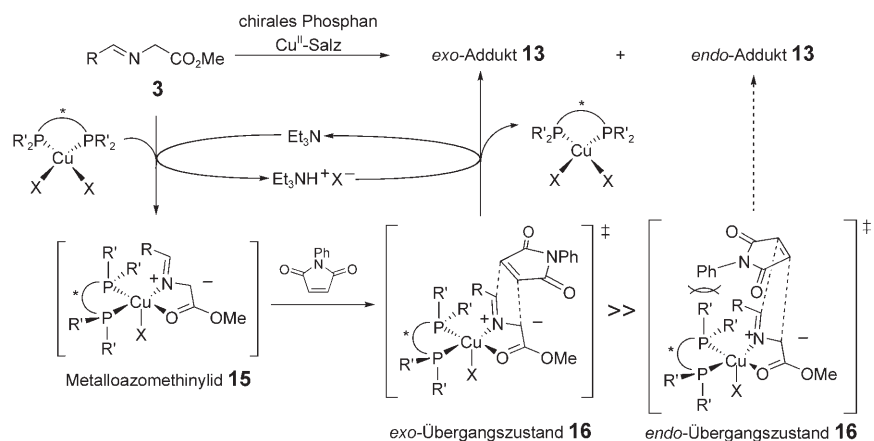
Schreiber und Mitarbeiter beschäftigten sich mit der von Zhang et al. entwickelten, Silber(I)-katalysierten enantioselektiven Cycloaddition und untersuchten die katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinyliden mit einer Reihe chiraler Monophosphane mit einer Donorgruppe, wobei sich der P,N-Ligand Quinap (**17**) ausgezeichnet als chelatbildendes Molekül für



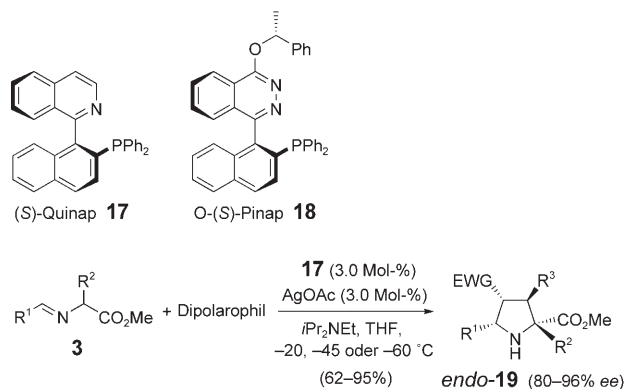
**Schema 4.** R<sup>1</sup>: siehe Tabelle 3, R<sup>2</sup> = H; SegPhos = (4,4'-Bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diylbis(diphenylphosphan).

**Tabelle 3:** Asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition mit Katalysatorsystemen aus den chiralen Bisphosphanen **11** und **12** und Cu(OTf)<sub>2</sub> (siehe Schema 4).

R <sup>1</sup>	Ligand	Dipolarophil	Ausb. [%]	Cycloaddukt	exo/endo	ee <sub>exo</sub> [%]
4-(MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11</b>	NPM	83		> 95:5	87
Ph	<b>12</b>	NPM	78		89:11	72
Ph	<b>11</b>	Dimethylfumarat	80		36:64	77



**Schema 5.**



**Schema 6.** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: siehe Tabelle 4; (*S*)-Pinap = (*S*)-1-[2-(Diphenylphosphanyl)-1-naphthyl]phthalazin, (*S*)-Quinap = (*S*)-1-[2-(Diphenylphosphanyl)-1-naphthyl]isochinolin.

das Silberkation eigne (siehe Chelat **7** in Schema 2).<sup>[10]</sup> Die Katalysatorbeladung (3 Mol-%) war vergleichbar mit jener in den zuvor genannten Beispielen. Wurde das Substrat **3** mit *tert*-Butylacrylat, *tert*-Butylcrotonat oder *tert*-Butylcinnamat zur Reak-

tion gebracht (Schema 6, Tabelle 4), konnte eine sehr hohe Enantioselektivität erzielt werden. Die Reaktion von **3** mit Dimethylmaleat lieferte **19** dagegen mit nur 60 % *ee*. Bei allen Cycloadditionen war die *endo*-Selektivität stark ausgeprägt, außer bei Verwendung von *tert*-Butylcinnamat als Dipolarophil. Zusätzlich wurde die Umwandlung von  $\alpha$ -substituierten Estern **3** (mit Isobutyl-, Benzyl- und 3-Indolylmethylgruppen) unter Verwendung einer Katalysatorbeladung von 10 Mol-% untersucht, wobei Prolinderivate **19** mit einem quartären Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Position in sehr hohen Ausbeuten und mit sehr hohen *ee*-Werten erhalten wurden.

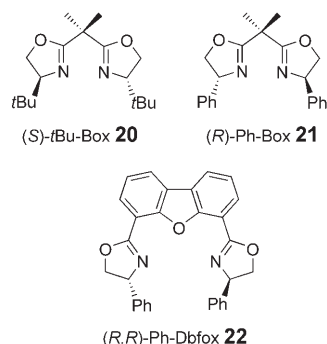
Carreira und Mitarbeiter erzielten mit dem Liganden O-(*S*)-Pinap (**18**) die gleichen Enantioselektivitäten und Ausbeuten unter denselben, in Tabelle 4 [R<sup>1</sup> = 4-(NC)<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>[11]</sup> aufgeführten Reaktionsbedingungen. Dabei verwendeten sie 3 Mol-% des katalytischen Gemisches **18**/AgOAc bei –40 °C. Dieses Ergebnis bestätigte auch die effiziente Koordination des Silberkations durch den chiralen Teil von **17** und **18**, analog zu Modell **7** (Schema 2).

Jørgensen und Mitarbeiter demonstrierten, dass die chiralen Bisoxazoline **20–22** (Schema 7) geeignete Liganden für die 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethylenen und elektrophilen Alkenen sind, wenn Kupfer(II)-triflat oder besser noch Zink(II)-triflat als Lewis-Säure verwendet werden.<sup>[12]</sup> Die Reaktion des Iminoesters **3** mit Dipolarophilen läuft im basischen Milieu bei Raumtemperatur unter ausschließlicher Bildung der *endo*-Produkte **23**, in sehr guten Ausbeuten und mit sehr hohem *ee*-Wert ab; eine weitere Verbesserung der Enantioselektivität wurde erreicht, wenn die Reaktion bei –20 °C durchgeführt wurde (Schema 8, Tabelle 5). Die Katalysatorbeladung bei dieser Reaktion war merklich höher als bei den zuvor beschriebenen Fällen. Diese Reaktionsbedingungen waren unabhängig von der Menge an eingesetzter Base, jedoch stark abhängig vom sterischen Anspruch der Substituenten am Dipolarophil (der *ee*-Wert nahm ab, wenn *tert*-Butylacrylat als Dipolarophil verwendet wurde). Auf der Grundlage der absoluten Konfiguration der N-tosylierten Addukte **23** (mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt) schlugen die Autoren ein

**Tabelle 4:** Asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition mit Katalysatorsystemen aus den P,N-Liganden **17** und **18** und Ag<sup>I</sup> (siehe Schema 6).

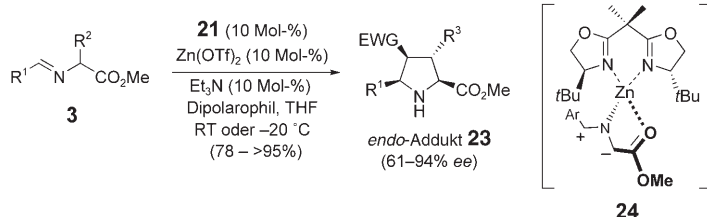
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ligand	T [°C]	Dipolarophil	Ausb. [%]	ee [%]
Ph	H	Me	<b>17</b>	−20	<i>tert</i> -Butylcrotonat	97	84
Ph	Me	H	<b>17</b>	−20	<i>tert</i> -Butylacrylat	98 <sup>[a]</sup>	80
Ph	<i>i</i> Bu	H	<b>17</b>	−20	<i>tert</i> -Butylacrylat	97 <sup>[a]</sup>	84
4-(NC) <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	<b>17</b>	−45	<i>tert</i> -Butylacrylat	92	96
4-(NC) <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	<b>18</b>	−40	<i>tert</i> -Butylacrylat	94	95

[a] Unter Verwendung von 10 Mol-% des Katalysatorsystems **17**/Ag<sup>I</sup>.



**Schema 7.** Ph-Box = 2,2'-Isopropylidenbis[(4S)-4-phenyl-2-oxazolin], Ph-Dbfox = (R,R)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazolin), *t*Bu-Box = 2,2'-Isopropylidenbis[(4S)-4-*tert*-butyl-2-oxazolin].

Intermediat **24** vor, bei dem das Azomethinylid an den Zn<sup>II</sup>-*t*Bu-Box-Katalysator koordiniert ist und so einen 18-Elektronen-Komplex bildet, in dem die Liganden tetraedrisch um das Metallzentrum angeordnet sind (Schema 8).<sup>[12]</sup>



**Schema 8.** R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>: siehe Tabelle 5, R<sup>2</sup> = H.

**Tabelle 5:** Asymmetrische katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Katalysatorsystem aus dem chiralen Bisoxazolin **21** und Zn(OTf)<sub>2</sub> (siehe Schema 8).

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	T [°C]	Dipolarophil	Ausb. [%]	ee [%]
Ph	H	0	Methylacrylat	95	78
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	−20	Methylacrylat	89	94
2-Naph	H	−20	Methylacrylat	84	91
Ph	CO <sub>2</sub> Me	−20	Dimethylfumarat	78	76
2-Naph	CO <sub>2</sub> Me	0	Dimethylfumarat	84	90

Rolle und müssen sorgfältig gewählt werden.

Die fünf vorgestellten Beiträge<sup>[6,9–12]</sup> sind in chemischer Hinsicht sehr wertvoll, weisen aber einige Nachteile auf, die es zu korrigieren gilt. Welches Ligand-Metallkation-Paar kann nun am ehesten eine sehr gute Enantioselektion gewährleisten? Aus den vorliegenden Arbeiten kann man schlussfolgern, dass N,P-Liganden/Ag<sup>I</sup>, P,P-Liganden/Cu<sup>II</sup> und N,N-Liganden/Zn<sup>II</sup> a priori passende Kombinationen für diese enantioselektive Cycloaddition ergeben können. Die perfekte asymmetrische Reaktion mit hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten, unabhängig von der Struktur des 1,3-Dipols und des Dipolarophils, ist bisher allerdings nicht gefunden worden. Eine schnelle Reaktion bei Raumtemperatur in Gegenwart eines wiedergewinnbaren chiralen Liganden ohne bedeutende Verluste in Bezug auf Effizienz und Aktivität des Katalysatorsystems wäre wünschenswert. Dementsprechend bleibt dieses Thema nach wie vor ein faszinierendes Forschungsgebiet – allerdings wird die Suche nach dem gewünschten, perfekten Katalysatorsystem noch viel Arbeit erfordern.<sup>[13]</sup>

Online veröffentlicht am 19. September 2005

- [1] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 1–3, Suppl. 1–2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **2004**.
- [2] Für aktuelle Beiträge zur 1,3-dipolaren Cycloaddition von Azomethinyliden siehe: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105–1150; b) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2003**; c) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1371–1387; d) K. V. Gothelf in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 211–245.
- [3] Für Beiträge zu Synthese und Anwendung von Pyrrolidinderivaten siehe: a) Y. Cheng, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 325–351; b) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580–591; c) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693–3712; d) W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903–921; e) W. H. Pearson, *Pure Appl. Chem.*



- 2002**, 74, 1339–1347; f) *Pharmaceuticals*, Bd. 1–4 (Hrsg.: J. L. McGuire), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [4] P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817–5820.
- [5] R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475–2486.
- [6] J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400–13401.
- [7] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingle, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327–9329.
- [8] J. Casas, R. Grigg, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971–1982.
- [9] a) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043–5046; b) ZINDO: Modifiziertes INDO-Programm (Intermediate Neglect of the Differential Overlap). Es handelt sich hierbei um ein semiempirisches Molekülorbitalprogramm zur Untersuchung der spektroskopischen Eigenschaften einer Vielzahl von Verbindungen, z.B. organischen und anorganischen Molekülen, Polymeren und Organometallkomplexen.
- [10] C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174–10175.
- [11] T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6097–6099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971–5973.
- [12] A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4410–4412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236–4238.
- [13] Anmerkung im Fahnenstadium: Nach Verfassen des Manuskripts berichteten Pfalz und Mitarbeiter von einer katalytischen enantio- und diastereoselektiven [3+2]-Cycloaddition von Azomethinyliden ausgehend von **3** unter Verwendung eines chiralen Phosphanylazolin-Ag<sup>I</sup>-Komplexes als Katalysator. Inter- und intramolekulare Cyclisierungen gelangen mit bis zu 99 % *ee*; R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, 1431–1436.


**WILEY InterScience®**  
 DISCOVER SOMETHING GREAT  
 Access some of the finest full text journals, reference works, books, and databases from around the globe. It's just what you need to make some important discoveries of your own.



## Manage your access easily with “MY PROFILE”

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.

Easy Access	Enhanced Tools
● Save Titles, Articles & Queries for quick access	● Receive E-Mail Alerts when new content is available
● Set up roaming access to access content outside of your institutions network	● Purchase Article Select Tokens online
● Get free online sample copies	● Purchase individual articles online with Pay-Per-View
● Get free online trial subscriptions	
● View a complete list of your subscriptions and accessible products	


**WILEY InterScience®**  
 DISCOVER SOMETHING GREAT



## www.interscience.wiley.com