

Metallvermittelte Mehrkomponentenreaktionen mit Kohlenmonoxid – eine modulare Heterocyclensynthese

Marko D. Mihovilovic* und Peter Stanetty

Stichwörter:

Heterocyclen · Kohlenmonoxid · Mehrkomponentenreaktionen · Synthesemethoden · Übergangsmetalle

Mehrkomponentenreaktionen wurden in den vergangenen Jahren zu einem wertvollen Syntheseverfahren verfeinert. Über derartige Prozesse gelingt der rasche Aufbau komplexer Strukturen auf effiziente und modulare Weise. Zudem ist die Implementierung von mehreren Reaktionsschritten in einer einzigen Operation im Einklang mit den Konzepten der nachhaltigen und grünen Chemie. Die Strategie ist überaus interessant für den Aufbau von Substanzbibliotheken aus kleinen Molekülen zum nachfolgenden Einsatz in der pharmazeutischen Chemie. In Kombination mit modernen Automatisierungstechniken eröffnet dieses Konzept einen Zugang zu vielfältigen Wirkstoffkandidaten durch einfache Eintopfreaktionen unterschiedlichster Synthesebausteine.^[1]

Die Anwendung dieser Strategie zur Synthese von Heterocyclen ist für die Pharmazie überaus wichtig, denn heterocyclischen Strukturelementen kommt in unzähligen Wirkstoffen eine entscheidende Bedeutung zu. Mehrere „klassische“ Synthesemethoden für Heterocyclen wurden erfolgreich zu Mehrkomponentenreaktionen weiterentwickelt, wie etwa die Hantzsch-Synthese, die Biginelli-Reaktion oder Varianten der Passerini- und Ugi-Reaktion,^[2,3] wobei üblicherweise inhärente

Reaktivitätsunterschiede einzelner Reaktionspartner ausgenutzt wurden.

Katalysierte Versionen dieser Transformationen wurden entwickelt, um komplementäre Reaktivitäten zu erzielen und Einschränkungen durch unzureichende Chemoselektivitäten zu überwinden. Aus mechanistischer Sicht können mehrere Untergruppen katalysierter Mehrkomponentenreaktionen unterschieden werden, je nachdem welche Rolle die katalytische Spezies spielt.^[4] In diesem Zusammenhang steht auch die zunehmende Verbreitung metallvermittelter Reaktionen in der Heterocyclenchemie.^[5,6] Insbesondere durch die Kombination mit Mehrkomponentenanwendungen kann ein großes Potenzial an diversen Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen erschlossen werden, die zudem mit funktionellen Gruppen verträglich sind und sich durch hohe Stereoselektivitäten auszeichnen.^[7]

Einige der zuvor dargestellten Konzepte wurden in den letzten Jahren zu modularen Verfahren für den Aufbau einer Vielzahl heterocyclischer Systeme weiterentwickelt. Dieses Highlight legt einige repräsentative Beispiele für derartige Mehrkomponentensynthesen dar, in denen CO als Reaktionspartner oder Mediator in metallvermittelten Tandemtransformationen auftritt (Abbildung 1).

Die Hydroformylierung blickt auf eine Tradition bei der Einführung von C₁-Einheiten durch Transformationen mit mehreren Reaktanten zurück.^[8,9] Durch einen rhodiumkatalysierten Prozess werden CO und H₂ als Formylgruppe in Olefinsubstrate eingebaut, die anschließend in einer Mehrkomponentenreaktion weiter umgesetzt werden

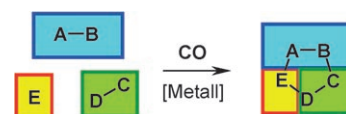


Abbildung 1. Mehrkomponentensynthese heterocyclischer Systeme mithilfe von CO als Reaktionspartner (z. B. als Komponente E) oder als Mediator, der nicht in das Produkt eingebaut wird.

kann. Da Hydroformylierungen auch industriell angewendet werden, erscheint eine Ausweitung dieser Reaktion auf mehrstufige Eintopftransformationen überaus vielversprechend.

Die Gruppe um Eilbracht hat unlängst derartige Reaktionen erfolgreich auf verschiedene Heterocyclensysteme erweitert. Mit einer Tandemreaktion aus Hydroformylierung und Fischer-Synthese mit $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ oder $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ (1 Mol-%) als Katalysator gelang unter CO/H₂-Überdruck die Herstellung substituierter Indole **5** aus Hydrazinen **3** und Amino-Olefin-Vorstufen **1** (Schema 1, Tabelle 1).^[10] Sowohl geschützte Hydrazinderivate (Nr. 2 und 3) als auch funktionalisierte Alkene können bei geeigneter Modifikation der Reaktionsführung eingesetzt werden.

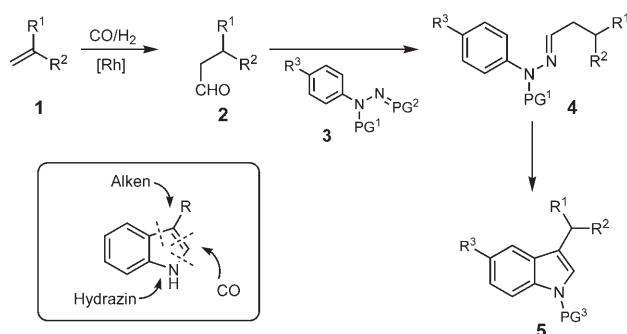
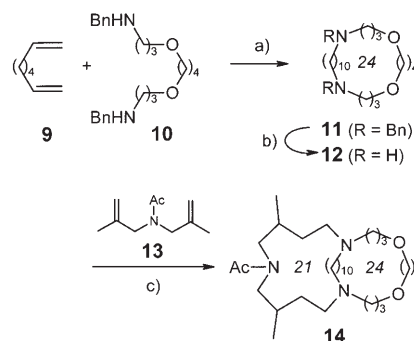
Methallylvorstufen reagieren unter den Standardbedingungen ausschließlich zu *n*-formylierten Zwischenstufen. Im Fall von Allylsubstraten wurde eine verringerte Selektivität beobachtet, wobei es auch zur Bildung von *iso*-Produkten kam. Dies konnte jedoch durch die Kombination des weniger reaktiven Katalysators $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ mit dem Diphosphanliganden Xantphos^[11] (Tabelle 1, Nr. 6 und 7) weitgehend unter-

[*] Prof. Dr. M. D. Mihovilovic,
Prof. Dr. P. Stanetty
Institut für Angewandte Synthesechemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9/163-OC
1060 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-58801-15499
E-Mail: mmihovil@pop.tuwien.ac.at

Tabelle 1: Tandemsequenz aus Hydroformylierung und Fischer-Indolsynthese gemäß Schema 1.^[a]

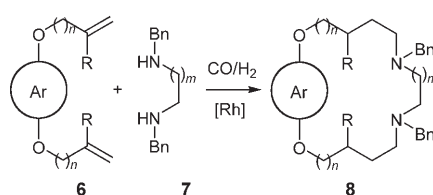
Nr.	Olefin	R ¹	R ²	Hydrazin	PG ¹	PG ²	R ³	Katalysator	Produkt	PG ³	Ausb. [%]
1	1a	Me	CH ₂ NPhth	3a	H	H,H	H	[{Rh(cod)Cl} ₂]	5a	Ts	60
2	1a	Me	CH ₂ NPhth	3b	H	CPh ₂	H	[{Rh(cod)Cl} ₂]	5b	H	83
3	1a	Me	CH ₂ NPhth	3c	Boc	H,H	OMe	[Rh(acac)(CO) ₂]	5c	H	95
4	1b	Me	CH ₂ N(Et)Bz	3a	H	H,H	H	[Rh(acac)(CO) ₂]	5d	H	85
5	1c	Me	Ph	3a	H	H,H	H	[{Rh(cod)Cl} ₂]	5e	H	67
6	1d	H	CH ₂ NPhth	3a	H	H,H	H	[Rh(acac)(CO) ₂] ^[b]	5f	H	46
7	1d	H	CH ₂ CH ₂ COOMe	3a	H	H,H	H	[Rh(acac)(CO) ₂] ^[b]	5g	H	91
8	1e	H	(+)/(–)-CH(Ph)Pip	3a	H	H,H	H	[Rh(acac)(CO) ₂] ^[b]	(+)/(–)- 5h	H	54 ^[c]

[a] Abkürzungen: acac = Acetylacetonat, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Bz = Benzoyl, cod = 1,5-Cyclooctadien, Phth = Phthaloyl, Pip = Piperidinyl. [b] In Gegenwart des zweizähligen Liganden Xantphos. [c] 95 % *ee*.


Schema 1. Tandemsequenz aus Hydroformylierung und Fischer-Indolsynthese: a) 0.5–1 Mol-% Rh-Kat., 50 bar CO, 10 bar H₂, (ev. 1 Äquiv. TsOH), 80–120°C, 1–3 d [ev. b) TsCl, NaOH für PG³ = Ts]. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

Schema 3. Wiederholte Hydroformylierung/reduktive Aminierung bei der Synthese von **14**: a) [Rh(acac)(CO)₂], Biphephos, 10 bar CO/H₂ (1:1); b) H₂/Pd(C); c) [{Rh(cod)Cl}₂], 100 bar CO/H₂ (1:1).

drückt werden. Bei Anwendung chiraler Ausgangsmaterialien wurden bereits existierende Stereozentren nicht beeinflusst (Tabelle 1, Nr. 8). Die Methode wurde erfolgreich zur Synthese verschiedener Serotonin-Analoga und Wachstumsregulatoren von Pflanzen sowie bei der Herstellung von Sertindol-Derivaten eingesetzt.

Das Konzept wurde ebenso auf die Reaktion von Dienen **6** mit (Di)Aminen **7** übertragen. Zwar sind die Reaktionsbedingungen bei der Synthese von Stickstoffheterocyclen kleinerer Ringgrößen nur mäßig erfolgreich, aber die Methode ist besonders geeignet, um größere Ringsysteme **8** mit mehreren Heteroatomen zugänglich zu machen. (Schema 2, 59–78 % Ausbeute).^[12] Auch hier war eine genaue Abstimmung der Reaktivität des Rhodiumkatalysators mit Biphephos- oder Xantphos-Liganden essenziell, um bei Formylierungen von Allylvorstufen eine hohe Regioselektivität zu erzielen. Allerdings erwies sich bei dieser Umsetzung ein Zweistufenverfahren als effizienter (29–71 % Ausbeute).


Schema 2. Synthese großer Heterocyclen durch Hydroformylierung und reduktive Aminierung: [Rh(acac)(CO)₂] (eventuell mit Xantphos), 20–80 bar CO/H₂ (1:1), 70–80°C, 1–3 d. Ar = 1,4-Phenyl, 1,1'-Biphenyl, 1,1'-Binaphthyl; R = Me, H; m = 3, 5; n = 1–4. Bn = Benzyl.

Über die vorgestellte Strategie wiederholter Hydroformylierungen und reduktiver Aminierungen mit terminalen Dialkenen und Diaminen wurde auch ein rascher Zugang zu den Cryptanden **14** erschlossen (Schema 3).^[12b]

Eine doppelte Hydroformylierung terminaler Boronsäureester wie **15** wurde seitens der Gruppe um Hoffmann für eine Dominoreaktion mit einem Allylborierungsschritt genutzt.^[13] Wiederum war eine exakte Optimierung des Ligandensystems unerlässlich, um lineare Aldehyde zu erhalten. Die besten

Ergebnisse wurden mit [Rh(acac)(CO)₂] und Biphephos erzielt. Die Kaskadenreaktion verläuft über das Intermediat **16**, welches cyclisiert und eine weitere Hydroformylierung eingeht (Schema 4). Schließlich kann der Aldehyd **18** isoliert werden, welcher im Gleichgewicht mit dem Lactol **19** steht, und eine anschließende Oxidation zum Lacton **20** liefert ein einheitliches Produkt. Wird eine absaltbare Stickstoffschutzgruppe (wie Cbz) verwendet, so wird in einer weiteren Dominoreaktion das Indolizin-Ringsystem **21** zugänglich.^[13a]

Die Anwendung von Hydroformylierungsschritten in der Mehrkomponentensynthese von Heterocyclen wird durch die Notwendigkeit von Hochdruckbedingungen erschwert, was die Herstellung von Substanzbibliotheken in Parallelsynthesen verkompliziert. In einer Reihe von Beiträgen hat die Gruppe um Arndtsen eine elegante Alternative für Kaskadentransformationen zu heterocyclischen Systemen unter

Verwendung von CO als Mediator aufgezeigt.

Unmittelbar nach der Entdeckung der metallvermittelten Synthese von Münchnonen aus Iminen und Säurechloriden in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und CO^[14] erkannte die Gruppe das Potenzial dieser Transformation für den Zugang zu unterschiedlichen Heterocyclensystemen. Ein Vorschlag für den Reaktionsmechanismus ist anhand der Synthese von Imidazolen ausgehend von zwei Iminen und einem Säurechlorid dargelegt (Schema 5). Die Reaktion des Imins **22** mit dem Säurechlorid **23** führt in situ zu der Iminiumspezies **24**.^[15] Diese Zwischenstufe tritt über eine oxidative Addition in den Katalysezyklus der palladiumvermittelten Reaktion ein. Ein geringer CO-Überdruck (1–4 atm) führt zu einem

Tabelle 2: Synthese von Imidazolen **32** mit CO gemäß Schema 5.^[a]

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt	Ausb. [%]
1	Ph	Tol	Et	Ph	32a	76
2	Tol	Tol	4-MeOC ₆ H ₄	Furyl	32b	71
3	Furyl	4-MeSC ₆ H ₄	Et	3-Pyridyl	32c	70
4	Ph	Tol	Et	PhCH=CH-	32d	74
5	Tol	Tol	Et	cHex	32e	68
6	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	Allyl	4-Pyridyl	32f	65 ^[b]

[a] Tol = *p*-Tolyl. [b] Ausbeute nach Entschützen der Allylgruppe mit PhSiH₃, [Pd(PPh₃)₄], HBr.

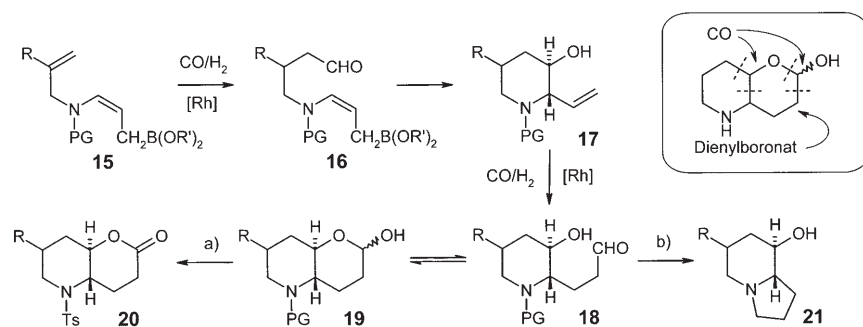
Ligandenaustausch am Metallzentrum. Die Verwendung sperriger Phosphanliganden wie P(*o*-Tolyl)₃ ist entscheidend, um nachfolgende katalytische Schritte zu ermöglichen. In Gegenwart einer Base entsteht ein Münchnon **30** als reaktive Zwischenstufe für weitere Umsetzungen. Bei der Imidazolsynthese konnten allfällige Nebenreaktionen

durch Zugabe von LiCl unterdrückt werden.

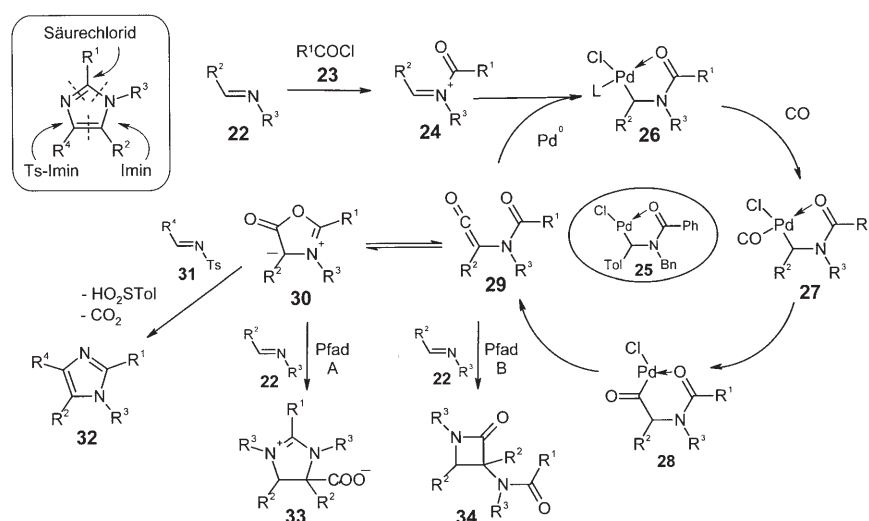
Das Münchnon **30** kann nun in situ eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit den *N*-Tosyliminen **31** eingehen, was schließlich nach Abspaltung von CO₂ und TolSO₂H in guten Ausbeuten zu den Imidazolen **32** führt (Tabelle 2). Zwar wurden die besten Ergebnisse mit dem Palladiumkatalysator **25** erhalten, allerdings liefert auch kommerziell erhältliches [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone) vergleichbare (oder etwas niedrigere) Ausbeuten. Die Methode eröffnet einen Zugang zu Imidazolen mit vielfältigen Molekülstrukturen, da das Substitutionsmuster an vier Positionen gezielt verändert werden kann. Dieses Verfahren wurde erfolgreich in der modularen Synthese des p38-MAP-Kinase-Inhibitors **32f** eingesetzt (Tabelle 2, Nr. 6).^[15]

Falls die Bildung eines heteroaromatischen Systems durch Abspaltung von CO₂ und TolSO₂H nicht möglich ist, verläuft die Reaktion über Pfad A (Schema 5 und Schema 6). Dieser Prozess ist ebenfalls präparativ einsetzbar, und mehrere Imidazoline **33** wurden nach Reaktion von Iminen und Säurechloriden in Gegenwart von CO unter Palladiumkatalyse mit 2,2'-Bipyridin-(bipy)-Liganden erhalten.^[14a]

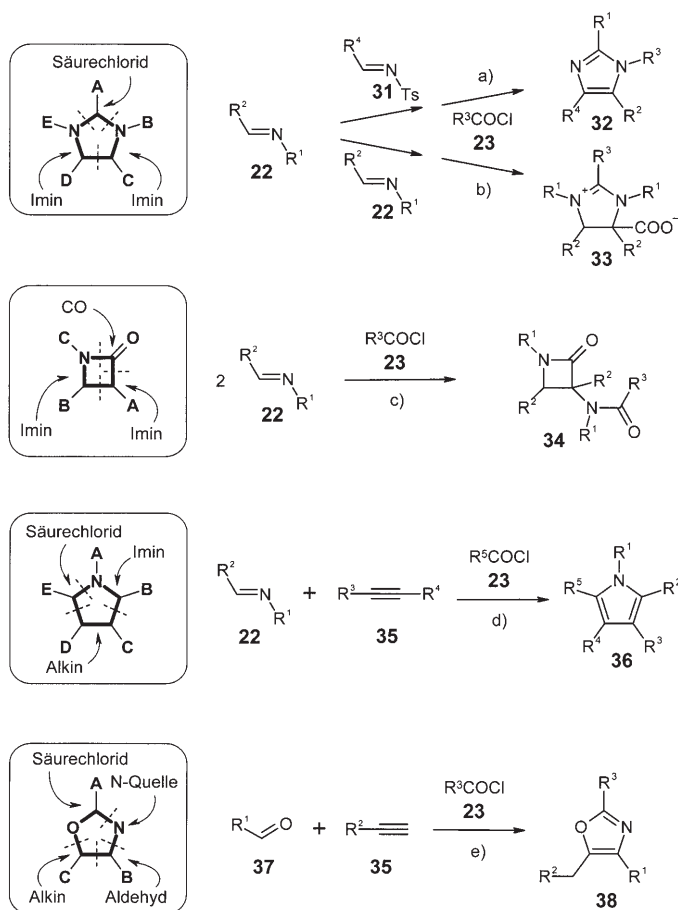
Da sich die Münchnone **30** im Gleichgewicht mit den Ketenen **29** befinden (Schema 5), kann eine formale [2+2]-Cycloaddition mit einem weiteren Imin erwartet werden. Über derartige Reaktionen zu den β-Lactamen **34** über Pfad B wurden ebenfalls berichtet. Somit kann durch die Wahl der Bedingungen der Reaktionsverlauf bestimmt werden: Die Imidazoline **33** werden ausschließlich unter sauren Bedingungen erhalten (kein Abfangen des im Zuge der Umsetzung gebildeten HCl), während die Lactame in Gegenwart ei-



Schema 4. Doppelte Hydroformylierung/Allylborierung zu Perhydropyranopyridinen: [Rh-(acac)(CO)₂], Biphephos, 5 bar CO/H₂ (1:1); R = H, Me; R' = Pinakolyl; PG = Ac, Ts, Cbz; 66–86% Ausbeute; a) Pr₄NRuO₄ (PG = Ts); b) H₂/Pd(C), 60% (PG = Cbz). Cbz = Carbobenzyloxy.



Schema 5. Mechanismus der Synthese von Imidazolen **32** mit CO und modifizierte Reaktionspfade zu Imidazolinen und β-Lactamen. Tol = *p*-Tolyl.



Scheme 6. Zugang zu verschiedenen Heterocyclensystemen durch metallvermittelte Imin-Cyclisierung mit CO und Ausweitung der Strategie auf Oxazolsynthesen: a) CO (4 atm), 5 Mol-% **25**, 15 Mol-% P(o-Tolyl)₃, EtNiPr₂/LiCl, 45 °C (10 Beispiele, siehe Tabelle 2); b) CO (1 atm), 5 Mol-% [Pd₂(dba)₃], 10 Mol-% bipy-Ligand, 55 °C (6 Beispiele, 62–92% Ausbeute); c) CO (1 atm), 1.4% [Pd₂(dba)₃], zweizähliger Ligand, 55 °C (11 Beispiele, 27–66% Ausbeute); d) CO (4 atm), 5 Mol-% **25**, 15 Mol-% P(o-Tolyl)₃, EtNiPr₂, 65–75 °C (14 Beispiele, 56–95% Ausbeute); e) 1. LiN(TMS)₂, 0 °C, dann **23**, Raumtemperatur; 2. **35**, 10% CuI, 20% BF₃·Et₂O, EtNiPr₂, 65 °C, dann NaH (4 Beispiele, 76–85% Ausbeute). TMS = Trimethylsilyl.

ner Base als Produkte entstehen (Schema 6). Zweizählige Chelatliganden führen zu einer weiteren Bevorzugung der Lactambildung.^[16] Bei der Synthese von Imidazolin **33** wird CO letztlich in den COO[−]-Substituent des Produkts eingebaut, wohingegen das CO-Kohlenstoffatom in β-Lactamen **34** ein Teil des Heterocyclus wird.

Wird bei der Umsetzung ein Alkin **35** anstelle des Imins eingesetzt, so erhält man die Pyrrole **36** in ebenso guten Ausbeuten. In den Produkten stehen nunmehr fünf Zentren zur Diversifizierung zur Verfügung (Schema 6).^[17]

Eine Mehrkomponententransformation von Arndtsen und Mitarbeitern, bei der es sich im eigentlichen Sinn nicht um eine CO-vermittelte Eintopfreakti-

on handelt, führt ausgehend von Iminen und Säurechloriden zu einem weiteren fünfgliedrigen heterocyclischen System, was den modularen Charakter des Konzepts unterstreicht: Eine Cu^I/BF₃-vermittelte Reaktion von Aldehyden und einer Stickstoffquelle mit terminalen Alkinen liefert Oxazole in hohen Ausbeuten.^[18]

Die beschriebenen Methoden sollen das generelle Potenzial metallvermittelter Kaskadenreaktionen darlegen. Verschiedenen Spielarten von Mehrkomponententransformationen mit Kohlenmonoxid wurde in den letzten Jahren zunehmendes Interesse zuteil. Für eine Vielzahl von Ringsystemen konnten sich bereits Verfahren etablieren, und wir hoffen, mit diesem Beitrag

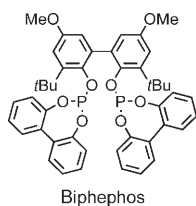
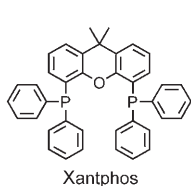
zukünftige Aktivitäten in diesem aufregenden Forschungsfeld anzuregen.

Online veröffentlicht am 17. April 2007

- a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; b) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; c) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; d) A. J. von Wangelin, H. Neumann, D. Gördes, S. Klaus, D. Strübing, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286–4294; e) P. A. Tempest, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2005**, *8*, 776–788.
- a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1141–1156; b) V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu, A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899–907; c) C. O. Kappe, A. Stadler, *Org. React.* **2004**, *63*, 1–116.
- S. Marcaccini, T. Torroba, *Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienayme), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 33–75.
- D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.
- a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198; b) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309; c) S. A. Vizer, K. B. Yezhanov, A. A. A. Al Quntar, V. M. Dembitsky, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5499–5538; d) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920; e) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680; f) D. Conreux, D. Bouyssi, N. Monteiro, G. Balme, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1325–1340; g) G. Varchi, I. Ojima, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1341–1362; h) G. Vasapollo, G. Mele, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1397–1421.
- Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-I. Negishi), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- a) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101–4111; b) G. Balme, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6396–6399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238–6241.
- P. Eilbracht, A. M. Schmidt, *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 57–85 und 87–111.
- a) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264–275; b) P. Eilbracht, A. M. Schmidt, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 65–95.
- a) P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213–3216; b) A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2333–2343;

c) A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5528–5535.

[11]



[12] a) C. L. Kranemann, B. E. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4721–4732; b) C. L. Kranemann, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2367–2377; c) G. Angelovski, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8265–8274.

[13] a) R. W. Hoffmann, D. Brückner, V. J. Gerusz, *Heterocycles* **2000**, 52, 121–124; b) R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, 25, 369–373.

[14] a) R. D. Dghaym, R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem.* **2001**, 113,

3328–3330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3228–3230; b) R. D. Dghaym, R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1474–1475.

[15] A. R. Siamaki, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6050–6051.

[16] R. Dhawan, R. D. Dghaym, D. J. St. Cyr, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3927–3930.

[17] R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 468–469.

[18] D. A. Black, B. A. Arndtsen, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11317–11321.

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.

Access your saved titles, articles, queries and alerts in My Profile.

USER NAME: PASSWORD:

☐ Remember Me

[Register Now](#) | [Athens Login](#) | [Forgot My Password](#)

▶ ABOUT US

▶ VIEW DEMO

▶ CONTACT US

▶ HELP

Manage your access easily with “MY PROFILE”

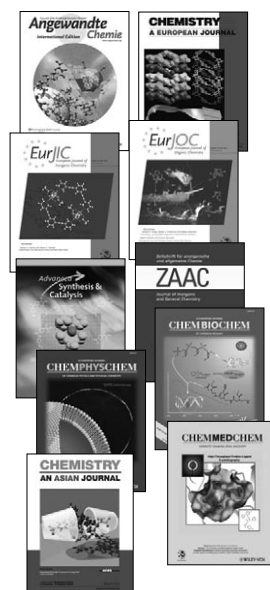
Simply register. Registration is fast and free to all internet users.

Easy Access

- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View



www.interscience.wiley.com

