

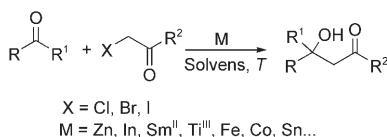
# Stereoselektive und katalytische Reformatsky-Reaktionen\*\*

Pier Giorgio Cozzi\*

### Stichwörter:

Katalyse · Redoxchemie · Reformatsky-Reaktion · Synthesemethoden · Zink

Die Reformatsky-Reaktion<sup>[1]</sup> wurde vor über 115 Jahren eingeführt. Das klassische Verfahren beruhte auf der zinkinduzierten Bildung von  $\beta$ -Hydroxyalkylestern aus  $\alpha$ -Halogencarbonylverbindungen und Aldehyden oder Ketonen. Da die Reaktion durch die Insertion von Zink in die Halogen-Kohlenstoff-Bindung eingeleitet wird, versuchte man, diesen Vorgang durch die Aktivierung der Zinkspezies oder die Verwendung anderer Metalle in niedrigen Oxidationsstufen (zum Beispiel Sm, Ti, Co und In; Schema 1) zu verbessern.



Schema 1. Die Reformatsky-Reaktion.

Für die heterogen verlaufende Reaktion wurden milder Bedingungen mit Rieke-Zn<sup>[2]</sup> oder Cu-Zn-Legierung<sup>[3]</sup> als

aktivierten Zinkquellen entwickelt. Die für Synthesen günstigeren milden Reaktionsbedingungen sowie die Verwendung billiger und ungiftiger Metalle führten zu stereoselektiven Versionen. Allerdings erwies sich die Entwicklung dieser Varianten durch die heterogenen Reaktionsbedingungen als schwierig, insbesondere wenn chirale Liganden oder Promotoren eingesetzt wurden. Doch in den letzten Jahren wurden diese Ziele mithilfe neuer Konzepte realisiert.

Die Reformatsky-Reaktion ist ein Redoxvorgang, für dessen katalytische Variante die Planung eines katalytischen Redoxzyklus notwendig ist. Katalytische Redoxzyklen wurden von Fürstner erfolgreich entwickelt;<sup>[4]</sup> titan-<sup>[5]</sup> und chromvermittelte<sup>[6]</sup> enantioselektive Transformationen dieser Art liefern hohe Enantiomerenüberschüsse. Daher erscheint eine katalytische Reformatsky-Reaktion mit Chrom praktikabel,<sup>[7]</sup> und auch katalytische Redoxzyklen mit Eisen<sup>[8]</sup> und Samarium<sup>[9]</sup> sind seit kurzem bekannt. Um andererseits die Ausführung einer katalytischen enantioselektiven Transformation zu vereinfachen, könnte die Reformatsky-Reaktion homogen gestaltet werden, was unlängst mit  $\text{Me}_2\text{Zn}$  oder  $\text{Et}_2\text{Zn}$  gelang. Honda und Mitarbeiter<sup>[10]</sup> kombinierten den Wilkinson-Katalysator  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  mit der Zinkquelle  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , während Adrian und Snapper<sup>[11]</sup> herausfanden, dass entweder  $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$  in Gegenwart von Phosphanen oder  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  den teuren Wilkinson-Katalysator gleichwertig ersetzen können. Als Zinkquelle nutzten sie das weniger nucleophile  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , das keine Nebenprodukte durch die Übertragung von Alkylgruppen auf das Elektrophil erzeugt. Bei einem weiteren Konzept

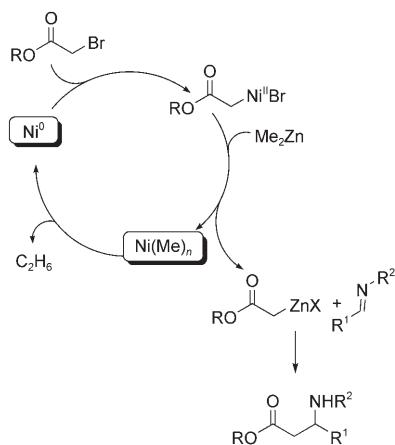
von Adrian und Snapper, einer Eintopf-Dreikomponenten-Reformatsky-Reaktion mit Iminen,<sup>[11]</sup> lenkt ein von *o*-Methoxyanilin abgeleitetes chelatisierendes Imin die Reformatsky-Reaktion auf den  $\beta$ -Aminoester. Zwar kann die Schutzgruppe am *o*-Methoxyanilin durch Oxidation abgespalten werden,<sup>[12]</sup> doch ein generelles Verfahren, das hohe Ausbeuten liefert, ist bisher noch nicht entwickelt. Die Eintopfreaktion sowie der Einsatz eines chelatisierenden Imins waren entscheidend für die erste enantioselektive Dreikomponenten-Reformatsky-Reaktion, die mit einem Überschuss des chiralen Liganden *N*-Methylphedrin durchgeführt wurde.<sup>[13]</sup> Bei hohen Enantiomerenüberschüssen (bis 92% *ee*) und mittleren Ausbeuten zeigte die Reaktion eine große Anwendungsbreite. Bemerkenswert sind die vielfältigen Funktionen, die  $\text{Me}_2\text{Zn}$  in diesen Reaktionen erfüllt.

Für die Bildung des Zinkenolats bei homogenen Reformatsky-Reaktionen kann folgender Redoxzyklus aufgestellt werden (Schema 2). Ein wesentliches Merkmal dieses Zyklus besteht in der Bildung eines Metallenolats (Rh, Ni) von geringer Reaktivität, das Carbonylverbindungen und Imine nicht angreift. Ein weiterer wichtiger Aspekt der homogenen Reformatsky-Reaktion betrifft die Möglichkeit, nachfolgende Transformationen im selben Reaktionsgefäß auszulösen. Da ein Überschuss an  $\text{Et}_2\text{Zn}$  angewendet wird, das auch zu einer Cyclopropanierung führen kann,<sup>[14]</sup> gelang Cossy und Mitarbeitern mit ungesättigten acyclischen und cyclischen Ketonen eine Tandem-Reformatsky-Reaktion/Cyclopropanierung.<sup>[15]</sup>

[\*] Prof. Dr. P. G. Cozzi

Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“  
Università di Bologna  
Via Selmi, 2  
40126 Bologna (Italien)  
Fax: (+39) 051-209-9456  
E-Mail: piergiorgio.cozzi@unibo.it

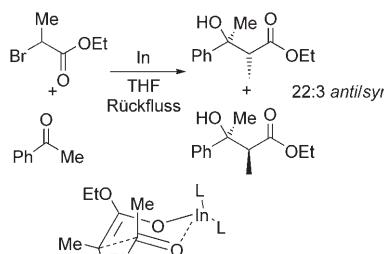
[\*\*] Wir danken der Europäischen Kommission für ihre Unterstützung durch die Projekte FP6-505267-1 (LIGBANK) und PRIN 2005 (Progetto Nazionale: Sintesi e Stereocontrollo di Molecole Organiche per lo Sviluppo di Metodologie Innovative di Interesse Applicativo) und der Royal Society of Chemistry für ein Stipendium (Grant for International Authors). Der Polytechnischen Universität Hong Kong und Prof. A. S. C. Chan danken wir für die Gastfreundschaft.



**Schema 2.** Katalysezyklus einer homogenen Imino-Reformatsky-Reaktion.

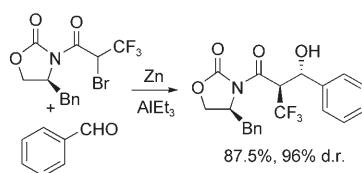
Knochel und Mitarbeiter entwickelten kürzlich eine hoch enantioselektive Reformatsky-Reaktion mit nur einem Äquivalent  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ;<sup>[16]</sup> bei anderen enantioselektiven Varianten werden zwei oder mehr Äquivalente des Reformatsky-Reagenz zu einer stöchiometrischen Menge des chiralen Liganden gegeben, um *in situ* den aktiven Zinkkomplex zu bilden. Die Methode von Knochel und Mitarbeitern könnte bei funktionalisierten Enolaten nützlich sein, um die Anwendbarkeit der Reformatsky-Reaktion auf die Synthese von Naturstoffen zu erweitern. Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten in letzter Zeit über reizvolle Beispiele für den Einsatz von Reformatsky-Reagentien in Totalsynthesen.<sup>[17]</sup>

Wegen der herabgesetzten Reaktivität der Enolate und ihrer geringeren Bindungsaaffinität zu Metallen ist die diastereoselektive Addition von Enolaten an Ketone im Allgemeinen problematisch. Tatsächlich verlaufen Reformatsky-Reaktionen mit Zink oder anderen Metallen nur wenig diastereoselektiv. Baba und Mitarbeiter fanden kürzlich eine interessante Lösung für dieses Problem:<sup>[18]</sup> Sie stellten fest, dass Indium(I)-vermittelte Reformatsky-Reaktionen eine ausgeprägte Diastereoselektivität zugunsten des *anti*-Produkts zeigen, und erklärten dieses Ergebnis anhand eines cyclischen Modells (Schema 3). Die Addition von Indiumenolaten an chelatisierende Ketone kann auch durch Indium(III)- oder Indium(I)-Halogenide gesteuert werden, die mit hervorragenden Diastereoselektivitäten zu den *syn*-Produkten führen.



**Schema 3.** Indium(0)-vermittelte diastereoselektive Reformatsky-Reaktion. L = Ligand.

Reformatsky-Reaktionen sind besonders dann wichtig, wenn die Bildung eines instabilen Enolats problematisch ist, wie es zum Beispiel bei Amiden oder Estern mit einer  $\text{CF}_3$ -Gruppe in  $\alpha$ -Position der Fall ist. Enolate, die eine  $\text{CF}_3$ -Gruppe tragen, wurden für stereoselektive Reformatsky-Reaktionen eingesetzt. So nutzten Ishihara und Mitarbeiter kürzlich das Evans-Auxiliar in einer Reformatsky-Reaktion mit Aldehyden (Schema 4).<sup>[19]</sup> Ebenso empfiehlt



**Schema 4.** Reformatsky-Reaktion eines 2-Brom-3,3,3-trifluoropropansäureimids in Gegenwart von  $\text{AlEt}_3$ .

sich die rhodiumvermittelte Reformatsky-Reaktion zur Synthese von Difluorcarbonsäureestern und Difluor- $\beta$ -Lactamen.<sup>[20]</sup> Interessanterweise wurde hierbei die selektive Synthese von  $\beta$ -Lactamen oder  $\beta$ -Aminoestern durch Wasserspuren beeinflusst.<sup>[20b]</sup>

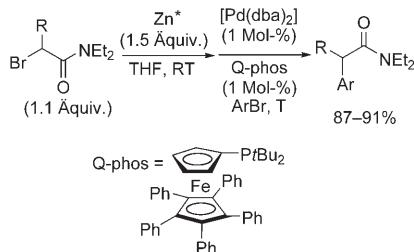
Der Halogen-Metall-Austausch zählt zu den leistungsfähigsten Herstellungsmethoden für Organozinkverbindungen.<sup>[21]</sup> Einen entscheidenden Fortschritt auf diesem Gebiet gab kürzlich die Arbeitsgruppe von Knochel bekannt, die die Austauschreaktion durch Additive beschleunigte.<sup>[22]</sup> Selbst hoch funktionalisierte Zinkreagentien waren durch Austausch mit  $\text{Et}_2\text{Zn}$  oder dem reaktiveren  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  zugänglich,<sup>[23]</sup> allerdings erforderten die Reaktionen unverdünnte, hochentzündliche Verbindungen in großem Überschuss. Ferner stellte sich heraus, dass Magnesiumsalze

diese Umsetzungen erheblich beschleunigen. Schließlich wurde ein neues Herstellungsverfahren für Alkylzinkverbindungen gefunden, das auf der direkten Insertion von handelsüblichem Zinkpulver in Gegenwart von  $\text{LiCl}$  beruht.<sup>[24]</sup> Eine Übertragung dieser Vorgehensweise auf die Reformatsky-Reaktion ist möglich: Das Zinkenolat kann ausgehend von Iodestern durch den direkten Austausch mit  $\text{Et}_2\text{Zn}$ <sup>[25a]</sup> oder  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$  erzeugt werden.<sup>[25b]</sup>

Weiterhin wurden enantioselektive Versionen der Reformatsky-Reaktion entwickelt, die einen Austausch zwischen Iodacetat und  $\text{Et}_2\text{Zn}$  einschließen.<sup>[26]</sup> Die Bildung des Zinkreagenz unter milden Bedingungen, bei der das weniger reaktive  $\text{Me}_2\text{Zn}$  in Gegenwart eines chiralen Metallkomplexes verwendet wurde, führte zur ersten katalytischen Reformatsky-Reaktion.<sup>[27]</sup> Die vorgestellten Konzepte umfassen eine homogene Version der Reformatsky-Reaktion in Verbindung mit einem System, das den Austausch zwischen Iodacetat und  $\text{Me}_2\text{Zn}$  beschleunigt. Die Austauschreaktion wurde durch  $N,N'$ -Bis(salicylidien)ethylendiamin(Salen)-Liganden katalysiert, vermutlich wegen der Lewis-Base/Lewis-Säure-Eigenschaften des Metall-Salen-Komplexes.<sup>[28]</sup> Unter den Salenkomplexen erwies sich  $[\text{Mn}(\text{salen})\text{Cl}]^{27}$  als der wirksamste Katalysator. Alternativ erscheint die Aktivierung von  $\text{Me}_2\text{Zn}$  mit anderen Methoden möglich: So ist bekannt, dass  $\text{Me}_2\text{Zn}$  in Gegenwart von Sauerstoff Alkylperoxide erzeugt, die Radikalreaktionen auslösen können.<sup>[29]</sup> Die aus der Reaktion von molekularem Sauerstoff mit  $\text{R}_2\text{Zn}$  erhältene Alkylperoxid-Spezies  $\text{RZnOOR}$  wurde überdies für enantioselektive<sup>[30a]</sup> und diastereoselektive Epoxidierungen verwendet.<sup>[30b]</sup> Über einen radikalischen Mechanismus sind Zinkenolate zugänglich, mit denen eine katalytische enantioselektive Addition an Imine gelang.<sup>[31]</sup> In ähnlicher Weise wirkte  $\text{Et}_3\text{B}$  als Radikalinitiator. Wie Lambert und Danishefsky herausfanden, kann ein Borenolat für ein Bor-Reformatsky-Verfahren leicht durch die Austauschreaktion mit einem Iodidderivat bei tiefen Temperaturen hergestellt werden.<sup>[32]</sup>

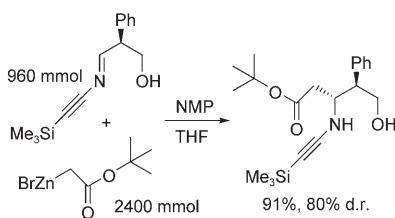
Die  $\alpha$ -Arylierung von Zink-Amidolaten und -Esterolaten wurde für Enolate beschrieben, die unter Refor-

matsky-Bedingungen erzeugt wurden,<sup>[33]</sup> doch die basischen Reaktionsbedingungen verhinderten eine asymmetrische  $\alpha$ -Arylierung. Um dieses Problem zu lösen und die  $\alpha$ -Arylierung von Amiden zu erleichtern, untersuchten Hartwig und Mitarbeiter die Bildung von Reformatsky-Enolaten, die sie sowohl *in situ* erzeugten als auch isolierten (Schema 5).



**Schema 5.** Palladiumkatalysierte Arylierung von Zinkenolaten. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton.

Enolate sind wichtige Zwischenstufen bei der Herstellung von Feinchemikalien,<sup>[34]</sup> das Arbeiten bei tiefen Temperaturen und der Einsatz empfindlicher Enolate sind jedoch im Hinblick auf großtechnische Synthesen problematisch. Durch die praktische Erzeugung reaktiver Enolate im Eintopfverfahren verspricht die Reformatsky-Reaktion eine Lösung für schwierige industrielle Syntheseprobleme – Sie wurde schon zur Herstellung von  $\beta$ -Aminosäuren und -Aminoestern herangezogen (Schema 6).<sup>[35]</sup>



**Schema 6.** Eine industrielle Reformatsky-Reaktion in großem Maßstab. NMP = N-Methyl-2-pyrrolidinon.

Dank moderner Entwicklungen stehen der Reformatsky-Reaktion nun neue Möglichkeiten offen. Insbesondere erscheinen katalytische, enantioselektive und diastereoselektive Varianten mit verschiedenartigen Elektrophilen

durchaus möglich. Zudem werden wir die Eigenschaften der Zinkenolat-Reagentien<sup>[36]</sup> schon bald besser verstehen.

Online veröffentlicht am 20. Februar 2007

- [1] a) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210–1212; neuere Übersichten: b) R. Ocampo, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325–9374; c) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, *571*–590; d) A. Fürstner in *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 287–305; e) J. A. Marshall, *Chemtracts* **2000**, *13*, 705–707; f) J. Podlech, T. C. Maier, *Synthesis* **2003**, *633*–655; g) F. Orsini, G. Sello, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 111–135.
- [2] Zur Verwendung von Rieke-Zn: R. D. Rieke, S. J. Uhm, *Synthesis* **1975**, *452*–453.
- [3] Zur Verwendung von Zn-Cu-Legierung: E. Santaniello, A. Manzocchi, *Synthesis* **1977**, *698*–699.
- [4] a) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468–4475; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357.
- [5] a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [6] a) G. Xia, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2554–2555; b) K. Namba, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15382–15383; c) M. Inoue, T. Suzuki, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140–1141; d) A. Berkessel, D. Menche, C. A. Sklorz, M. Schröder, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1062–1065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032–1035; e) M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umanirronchi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3558–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357–3359.
- [7] L. Wessjohann, T. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3772–3774.
- [8] M. Durandetti, J. Perichon, *Synthesis* **2006**, *1542*–1548.
- [9] F. Orsini, E. M. Lucci, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909–1911.
- [10] a) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549–2551; b) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Heterocycles* **2002**, *58*, 47–51.
- [11] J. C. Adrian, Jr., M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143–2150.
- [12] L. C. Akullian, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4376–4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244–4247.
- [13] P. G. Cozzi, E. Rivalta, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3666–3669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600–3603.
- [14] J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58.
- [15] M.-F. La Roche, D. Belotti, J. Cossy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 171–173.
- [16] R. J. Kloeting, T. Thaler, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125–1128.
- [17] a) G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374–14376; b) T. Nagamitsu, D. Takano, T. Fukuda, K. Otoguro, I. Kuwajima, Y. Harigaya, S. Omura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865–1867; c) H. Kigoshi, M. Kita, S. Ogawa, M. Itoh, D. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 957–960; d) P. P. Reddy, K.-F. Yen, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1034–1035; e) G. R. Pettit, M. P. Greathouse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8640–8642.
- [18] a) S. A. Babu, M. Yasuda, Y. Okabe, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3029–3032; b) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10408–10419.
- [19] T. Shimada, M. Yoshioka, T. Konno, T. Ishihara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129–1131.
- [20] a) A. Otaka, J. Watanabe, A. Yukimasa, Y. Sasaki, H. Watanabe, T. Kinoshita, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634–1645; b) K. Sato, A. Tarui, S. Matsuda, M. Omote, A. Ondo, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7679–7681.
- [21] A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743–5753.
- [22] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 165–169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 159–162; c) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- [23] F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1032–1036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.
- [24] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040–6044.
- [25] a) K. Maruoka, N. Hirayama, H. Yamamoto, *Polyhedron* **1990**, *9*, 223–226; b) I. Sato, Y. Takizawa, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2825–2826.
- [26] Y. Ukaji, S. Takenaka, Y. Horita, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2001**, 254–255.
- [27] P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3017–3020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2951–2954.
- [28] a) T. Katsuki, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437–444; b) P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421.
- [29] J. Lewinski, W. Śliwiński, M. Dranka, I. Justinia, J. Lipkowski, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2620–2623.

- 2006, 118, 4944–4947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4826–4829.
- [30] a) D. Enders, J. Zhu, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1725–1728; b) A. E. Lurain, A. Maestri, A. R. Kelly, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13608–13609.
- [31] P. G. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2075–2079.
- [32] T. H. Lambert, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 426–427.
- [33] T. Hama, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4976–4985.
- [34] V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734–2793.
- [35] a) K. Sorger, H. Petersen, J. Stohrer, EP 1394140, **2004**; b) A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki, P.-J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran, P. N. Farid, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5387–5397;
- c) B. De Lange, H. L. M. Elsenberg, Q. B. Broxterman, M. van der Sluis, P. G. H. Uiterweerd, WO 2006069798, **2006**.
- [36] M. L. Hlavinka, J. R. Hagadorn, *Organometallics* **2006**, 25, 3501–3507.



## Saved Search Alerts – Quick and Easy

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

### Saved Search Alerts:

You are notified by e-mail whenever content is published online that matches one of your saved searches—complete with direct links to the new material.

To set a Saved Search alert: Run a search on Wiley InterScience, then click

[Save Search](#) on the results page

The screenshot shows a search results page for the query "prions in Article Titles and disease in All Fields". The results list a single article: "Fibrillar prion peptide (106-126) and scrapie prion protein hamper phagocytosis in microglia". The "Save Search" and "Edit Search" buttons are highlighted with a red box.

Once you have saved the query, login to "My Profile" and go to **SAVED SEARCHES**. Click [+ Activate Alert](#) to start getting e-mail results for that query.