

## Abstract

Recently, we reported on AKS-01, a hydrophenalene-Cr(CO)<sub>3</sub> complex structurally related to the pseudopterosins, a class of natural products showing significant and specific NOD2 inhibiting activities causing the decrease in inflammatory response. Therefore, the syntheses of AKS-01 derivatives are important for further studies of the biological activity including structure activity relationships.

Additionally, we decided to introduce the Cr(CO)<sub>3</sub> moiety to chalcones in order to improve the biological activity.

In the course of the present work a library of AKS-01 analogs was successfully synthesized through diastereoselective benzylic deprotonation, alkylation and subsequent SmI<sub>2</sub>-mediated cyclization. We could also derivatize the final products by either introducing different benzyloxy substituents or modifying the side chain by alkylation and olefin cross metathesis. The investigation of NOD2 inhibiting activities of AKS-01 analogs showed promising results. Complex **104b** proved to be the most active in selective NOD2 inhibition.

The chalcone-Cr(CO)<sub>3</sub> analogs were synthesized by palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling Suzuki reaction between chloroarene-Cr(CO)<sub>3</sub> complexes and various *trans*-2-arylvinyboronic acids in high yield.

## Kurzzusammenfassung

Vor kurzem berichteten wir über AKS-01, einen Hydrophenalen-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplex, der strukturell mit den Pseudopterosinen, einer Klasse von Naturstoffen, die signifikante und spezifische Inhibierungsaktivitäten gegenüber NOD2 aufweisen und somit zum Abklingen von Entzündungserscheinungen führen, verwandt sind.

Daher ist die Synthese von AKS-01-Derivaten für weitere Studien zur biologischen Aktivität und zur Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen äußerst bedeutend.

Zu dem entschieden wir, bei den Chalconen eine Cr(CO)<sub>3</sub>-Einheit einzuführen, um die biologische Aktivität weiter zu optimieren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Substanzbibliothek von AKS-01-Analoga erfolgreich durch diastereoselektive benzyliche Deprotonierung, Alkylierung und anschließende SmI<sub>2</sub>-vermittelte Cyclisierung synthetisiert. Außerdem konnten die finalen Produkte entweder durch Einführung verschiedener Benzyloxysubstituenten oder durch Modifizierung der Seitenketten durch Alkylierung und Kreuzmetathese (CM) derivatisiert werden. Studien zu NOD2 Inhibierungsaktivitäten von AKS-01-Analoga zeigten vielversprechende Resultate. Hierbei wies der Komplex **104b** die höchste selektive NOD2 Inhibierungsaktivität auf.

Die Chalcon-Cr(CO)<sub>3</sub>-Analoga wurden durch Palladium-katalysierte, carbonylierende Suzuki-Kreuzkupplung zwischen Chloraren-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplexen und diversen *trans*-2-Arylvinylbronsäuren in sehr guten Ausbeuten synthetisiert.