

## Streszczenie

Niniejsza praca doktorska prezentuje syntezę serii 19 nowych cyklicznych analogów wybranych peptydów opioidowych: Leu-enkefaliny, Met-enkefaliny, endomorfiny-2, morficeptyny oraz dermorfiny. Zastosowane modyfikacje polegają na utworzeniu mostka biarylowego w pozycji *meta* lub *para* pierścieni aromatycznych tyrozyny i/lub fenyloalaniny. Reakcję cyklizacji z utworzeniem mostka biarylowego przeprowadzono z wykorzystaniem reakcji Suzuki-Miyaura na nośniku stałym dla peptydów zawierających w odpowiedniej pozycji łańcucha peptydowego halogeno-i boronopochodną tyrozyny i/ lub fenyloalaniny.

W niniejszej pracy zademonstrowano po raz pierwszy modyfikację peptydów z wykorzystaniem reakcji Suzuki-Miyaura peptydów z resztą tyrozyny z osłoną *tert*-butylową grupy fenolowej. Ponadto przedstawiono nową metodę syntezy jodopochodnej tyrozyny Fmoc-Tyr(3-I,<sup>t</sup>Bu)-OMe oraz Boc-Tyr(3-I,<sup>t</sup>Bu)-OMe z wykorzystaniem soli srebra w obecności zasady.

Praca doktorska przedstawia wyniki analizy konformacyjnej nowych cyklicznych analogów peptydów opioidowych z mostkiem bifenylowym z wykorzystaniem dichroizmu kołowego oraz NMR. CD pozwoliło jedynie na porównanie konformacji indywidualnych peptydów, natomiast analiza NMR wraz z obliczeniami za pomocą programu XPLOR dostarcza szczegółowych informacji dotyczących ich konformacji. Cykliczne peptydy opioidowe zawierające ugrupowanie biarylowe przyjmują w roztworze konformację  $\beta$ -zgięcia typu IV, bez udziału stabilizujących ją wiązań wodorowych. Ponadto analiza NMR wykazała znaczne zniekształcenie geometrii (piramidalność) aromatycznych atomów węgla tworzących połączenie biarylowe. Badania wskazują na mniejszą swobodę konformacyjną peptydów, w których w utworzeniu połączenia biarylowego uczestniczy atom węgla w pozycji *para* pierścienia aromatycznego fenyloalaniny.

Ponadto przeprowadzono analizę wpływu tego typu modyfikacji na fragmentację z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas oraz stabilność proteolityczną względem chymotrypsyny. Uzyskane wyniki analiz potwierdzają wpływ wielkości pierścienia a także konfiguracji połączenia biarylowego na ograniczenie swobody konformacyjnej.

Przeprowadzone badania aktywności biologicznej wybranych nowych cyklicznych peptydów opioidowych wskazują na niskie powinowactwo względem receptora  $\mu$ -opiodowego. W celu zrozumienia niskiego powinowactwa cyklicznych analogów peptydów opioidowych względem MOP przeprowadzono badania dokowania molekularnego dla cyklicznego analogu Met-enkefaliny. Wyniki dokowania molekularnego sugerują, że biarylowe analogi peptydów opioidowych nie naśladują bioaktywnej konformacji peptydów natywnych.