

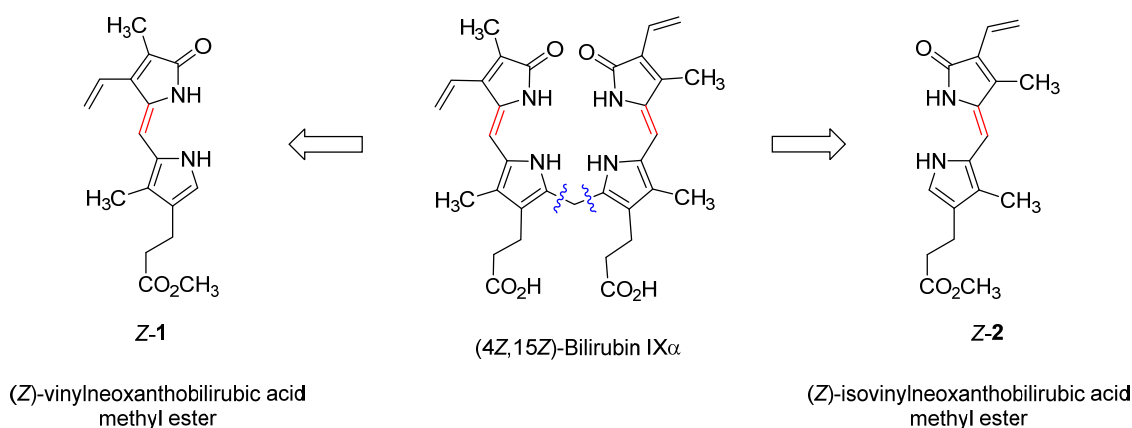
Photochemistry of Bilirubin Dipyrrinone Subunits

Bilirubin (BR, Scheme 1) is an essential metabolite formed by the catabolism of heme. Due to its neurotoxicity, phototherapy with blue-green light can be applied to reduce high concentrations of BR in blood, especially in the neonatal period. In the series of works,¹⁻³ we studied the photochemistry of bilirubin subunits (Scheme 1) by the steady-state and transient absorption and emission spectroscopies, along with HPLC, mass spectroscopy and DFT methods and compared the results with the photochemistry of bilirubin. Bilirubin subunits represent useful models to study its complex photochemistry.

Both subunits (**Z-1** and **Z-2**, Scheme 1) undergo efficient reversible $Z \rightarrow E$ isomerization ($\Phi_{ZE} \sim \Phi_{EZ} \sim 0.15-0.30$) upon irradiation. Furthermore, **E-1** undergo reversible lumirubin-type photorearrangement to form a seven-membered ring system. The cyclization process is significantly less efficient ($\Phi_c \sim 0.001-0.07$) and is strongly wavelength-dependent. The wavelength-dependency of quantum yields was explained by a Non-Equilibration of Excited Rotamers (NEER) principle. Variable quantum yields then results from the structural heterogeneity of the isomers.

The lifetimes of the excited state of the subunits were generally short. The singlet states of **Z-1** and **Z-2** isomers (1 – 6 ps) were longer than that of **E** isomers (~ 0.1 ps). The longer lifetimes observed corresponds to the vibrational cooling and/or thermal equilibration of conformers in the ground state (>15 ps).

The wavelength-dependency of the quantum yield of isomerization of bilirubin is explained by excitonic coupling of the dissimilar bilirubin subunits. In our work, we studied the individual subunits in which excitonic coupling is not possible. We identified other mechanisms that explain the wavelength-dependency.



Scheme 1. Bilirubin subunits

Fotochemie podjednotek bilirubinu

Bilirubin (BR, Schéma 1) je důležitý metabolit který vzniká katabolismem hemu. Protože je bilirubin neurotoxický, vysoké koncentrace bilirubinu v krvi lze snížit fototerapií modro-zeleným světlem, zejména v novorozeneckém období. V sérii prací¹⁻³ jsme studovali fotochemii podjednotek bilirubinu (Schéma 1) metodami steady-state a transientní absorpční a emisní spektroskopie, spolu s metodami HPLC, hmotnostní spektroskopie a DFT a porovnali výsledky s fotochemií bilirubinu. Podjednotky bilirubinu reprezentují užitečné modely pro studium jeho komplexní fotochemie.

Obě podjednotky (**Z-1** a **Z-2**, Schéma 1) po ozáření podléhají účinné reverzibilní $Z \rightarrow E$ izomerizaci ($\Phi_{ZE} \sim \Phi_{EZ} \sim 0.15-0.30$). Kromě toho **E-1** po ozáření podléhá také reverzibilní fotocyklizaci, která je analogickou reakcí přeměny bilirubinu na lumirubin, za vzniku sedmičlenného kruhu. Proces cyklizace je výrazně méně účinný ($\Phi_c \sim 0.001-0.07$) a je silně závislý na vlnové délce. Závislost kvantových výtěžků na vlnové délce byla vysvětlena pomocí principu NEER (Non-Equilibration of Excited Rotamers). Různé kvantové výtěžky pak vyplývají ze strukturní heterogenity izomerů.

Doba života excitovaného stavu podjednotek byla obecně krátká. Singletové stavy **Z-1** a **Z-2** (1 – 6 ps) žily delší dobu než singletové stavy **E** isomerů (~0,1 ps). Pozorované delší doby života odpovídají vibračnímu chlazení a/nebo termickému populačnímu vyrovnání v základním stavu (>15 ps).

Závislost kvantového výtěžku na vlnové délce bilirubinu je vysvětlována excitonovou interakcí nestejných chromoforů bilirubinu. V naší práci jsme studovali samostatné podjednotky, které tuto interakci vylučují. Identifikovali jsme tedy další mechanismy vysvětlující závislost na vlnové délce.

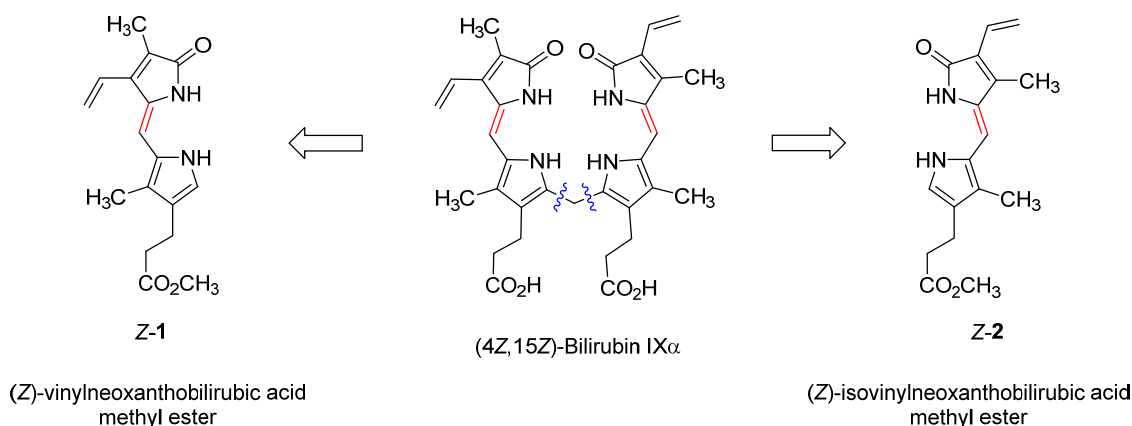


Schéma 1. Podjednotky bilirubinu

- (1) Madea, D.; Mahvidi, S.; Chalupa, D.; Mujawar, T.; Dvořák, A.; Muchová, L.; Janoš, J.; Slaviček, P.; Švenda, J.; Vítek, L.; Klán, P. Wavelength-Dependent Photochemistry and Biological Relevance of a Bilirubin Dipyrrinone Subunit. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13015.
- (2) Janoš, J.; Madea, D.; Mahvidi, S.; Mujawar, T.; Švenda, J.; Suchan, J.; Slaviček, P.; Klán, P. Conformational Control of the Photodynamics of a Bilirubin Dipyrrinone Subunit: Femtosecond Spectroscopy Combined with Nonadiabatic Simulations. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 10457.
- (3) Madea, D.; Mujawar, T.; Dvořák, A.; Pospíšilová, K.; Muchová, L.; Čubáková, P.; Kloz, M.; Švenda, J.; Vítek, L.; Klán, P. Photochemistry of (Z)-Isovinylneoxanthobilirubic Acid Methyl Ester, a Bilirubin Dipyrrinone Subunit: Femtosecond Transient Absorption and Stimulated Raman Emission Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3089.