

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 2022р.

**СКРИНІНГ О-НУКЛЕОФІЛІВ В РЕАКЦІЇ УТВОРЕННЯ
ДИНАМІЧНИХ ГЕМІАЦЕТАЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студентки спеціальності: 102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Бойко Ірини Богданівни

Науковий керівник від кафедри: к.х.н.

Гринь Світлана Валеріївна

Робота виконана

в Лабораторії супрамолекулярної хімії

Інституту супрамолекулярної науки та інженерії

Страсбурзького університету

під керівництвом проф. **Лена Жан-Марі**

та к.х.н. **Осипенка Артема Олексійовича**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

Анотація

Динамічна ковалентна хімія (ДКВХ) — галузь хімічної науки, застосування якої тільки починають реалізовувати свій повний потенціал. На даний момент, багато динамічних зв'язків, наприклад, C=N зв'язок, вже було ретельно досліджено. Проте, вивчення нових динамічних реакцій може відкрити нові можливості. У цій роботі, вибірку O-нуклеофілів, що включає спирт, фенол, карбонову кислоту, оксими, гідроксамові кислоти, N,N-диалкілгідроксиламіни, N-гідроксиїмід було досліджено в динамічній реакції утворення геміацеталів в різних органічних розчинниках. Було визначено, які з них представляють інтерес для подальшого вивчення. Досліджено можливість збільшення виходу геміацеталів за рахунок координації катіонів металу. Для оксимів спостерігався незвичайний температурний вплив на вихід реакції.

Ключові слова: динамічна ковалентна хімія, O-нуклеофіли, геміацеталь, температурний ефект.

Abstract

Dynamic covalent chemistry (DCvC) is a developing branch of chemical science. Its applications are only beginning to reach their full potential. There are many different dynamic bonds that have already been well-studied, such as the C=N bond. But exploring novel dynamic reactions can open new opportunities. In this study, a diverse sample of O-nucleophiles, including an alcohol, a phenol, a carboxylic acid, oximes, hydroxamic acids, N,N-dialkylhydroxylamines, a N-hydroxyimide was screened for hemiacetal formation reaction in different solvents. We determined the ones that are of interest for further research. The possibility of increasing the yield by metal coordination was explored. An unusual temperature effect on the yield is observed for oximes.

Key words: dynamic covalent chemistry, O-nucleophiles, hemiacetal, temperature effect.

Зміст

Вступ	4
1. Огляд літератури.....	6
2. Результати і обговорення.....	15
2.1. Вибір реагентів для скринінгу.....	15
2.1.1. Вибір O-нуклеофілів.....	15
2.1.2. Вибір альдегіду	16
2.2. Перевірка концепції	17
2.3. Результати початкового скринінгу O-нуклеофілів.....	19
2.4. Поведінка N, N-диалкілгідроксиламінів	21
2.5. Спирти.....	22
2.6. Оксими	24
2.6.1. Виділення оксим-геміацеталу 10A у чистому вигляді	26
2.7. Гідроксамові кислоти.....	28
3. Експериментальна частина	29
3.1. Інструменти і матеріали	29
3.2. Методи.....	29
3.3. Оцінка прецизійності вимірювань	31
4. Висновки та перспективи.....	32
5. Подяки.....	33
Список використаних джерел.....	34
Додаток 1. Таблиці	i

Вступ

Вихідною метою наукових досліджень є спроба зрозуміти природу. Отримані знання згодом можна застосувати для вирішення важливих проблем, з якими стикається людство, покращення якості життя, розробки корисних технологій тощо. Незважаючи на величезний прогрес у цьому процесі, нам ще є багато чому повчитися в природи в аспектах енергоефективності, вторинного використання та здатності до адаптації.

Багато типів міжмолекулярних взаємодій у біологічних системах мають супрамолекулярний характер, оскільки це дозволяє їм бути динамічними, адаптивними та оборотними. Супрамолекулярна хімія використовує ці властивості, черпаючи натхнення в уроків природи [1].

Динамічна ковалентна хімія (ДКвХ) дає можливість *«займатися супрамолекулярною хімією на рівні ковалентних зв'язків»* [2,3]. Довгий час ця галузь була сконцентрована на фундаментальних дослідженнях, здебільшого повідомляючи про цікаві властивості певних систем чи досліджуючи різні реакції для подальших застосувань [4–6]. Після того, як було побудовано стійку теоретичну базу, почали з'являтися різноманітні застосування, серед яких динамічні полімери [7,8], каталітичні системи [9] і відкриття ліків [10]. Нині існує велика потреба в таких динамічних та адаптивних «розумних» системах. Наприклад, динамічні полімери можуть бути спроектовані так, щоб вони легко розкладалися під дією певного ефектора [11,12].

Хоча сфера динамічних ковалентних реакцій швидко розвивається, відкриття та розробка нових динамічних реакцій для подальшого розвитку ДКвХ досі мають велике значення і можуть відкрити можливості для нових застосувань [8,13].

Динамічна реакція утворення геміацеталів поки що обмежено досліджена в контексті ДКвХ, значною мірою через складність одержання високих виходів та низьку стабільність геміацеталів. Проте, саме ці риси даного класу сполук роблять їх цікавими для певних специфічних застосувань, наприклад, контрольованого вивільнення біоактивних сполук: геміацеталі, утворені

шляхом стабілізації в реакційному середовищі, можуть швидко вивільнитися за усунення фактора стабілізації [14].

Розробка способів оборотної стабілізації утворених геміацеталів, а також підвищення їх виходів може допомогти розширити сферу застосування цієї динамічної реакції.

Метою даної роботи є проведення порівняльного дослідження різних O-нуклеofilів, щоб розширити межі застосування динамічної реакції утворення геміацеталів за межі суто спиртових геміацеталів. Ми прагнемо дослідити утворення геміацеталів із широкого набору O-нуклеofilів в однакових умовах і визначити вплив на реакцію можливих ефекторів, таких як розчинник, температура, координація металу, концентрація тощо.

Подібного роду дослідження мають велике значення, оскільки відкривають двері для науковців в майбутньому. Дослідження певної реакції вперше може не привести до якихось великих відкриттів, проте надихнути інших дослідників, або ж навпаки, вберегти їх від витрачання часу і зусиль на дослідження чогось, що вже доведено не працює.

Об'єкт дослідження: динамічна реакція утворення геміацеталів.

Предмет дослідження: реакційна здатність різних O-нуклеofilів в реакції утворення геміацеталів.

Персональний внесок: аналіз та систематизацію літературних джерел, приготування реакційних сумішей, аналіз спектрів та подальші розрахунки, систематизацію отриманих даних було виконано здобувачем особисто; синтез та очищення реагентів, аналіз отриманих даних та планування експериментів було виконано разом з к.х.н. Осипенком Артемом Олексійовичем; проф. Жан-Марі Лен — концептуалізація, фінансування проекту; усі автори — обговорення результатів.

1. Огляд літератури

Традиційне завдання органічної хімії — отримання та виділення одного продукту реакції, що був утворений шляхом формування міцних ковалентних зв'язків [2]. Динамічна ковалентна хімія (ДКВХ) — розділ хімії, що досліджує реакції, в яких ковалентні зв'язки можуть оборотно утворюватися та розриватися в умовах термодинамічного контролю. Склад таких систем може контролюватися шляхом оборотного зміщення рівноваги. Динамічна хімія черпає натхнення в супрамолекулярній хімії, де нековалентні взаємодії є оборотними і термодинамічно керованими. Проте, динамічні ансамблі з ковалентними зв'язками легше охарактеризувати та дослідити, ніж супрамолекулярні структури, вони більш стабільні і тому можуть бути захоплені в нерівноважному стані.

І супрамолекулярна, і динамічна ковалентна хімія допускають зміни в своїх складових, і тому належать до конституційно динамічної хімії (КДХ, **Рис. 1**) [15].

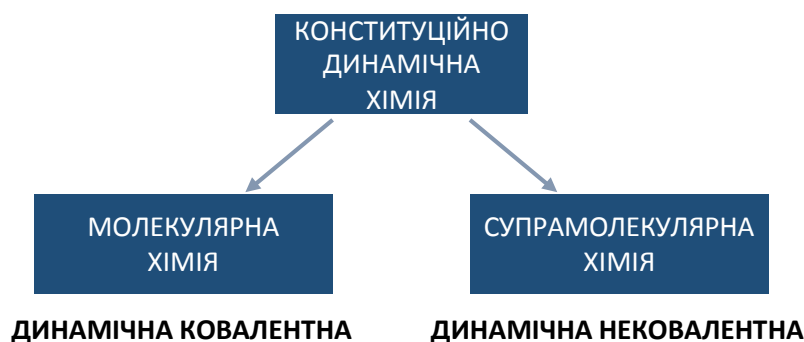


Рисунок 1. Конституційно динамічна хімія, динамічна ковалентна хімія та супрамолекулярна хімія. Адаптовано від Лена [15]

Динамічну комбінаторну хімію (ДКХ) не слід плутати з динамічною ковалентною хімією (ДКВХ), оскільки вона відноситься до комбінаторного аспекту супрамолекулярної або молекулярної хімії під термодинамічним контролем [16].

Дві основні характеристики ДКВХ — динамічність і адаптивність [6]. Перша означає обмін молекулярними компонентами в умовах рівноваги для досягнення термодинамічного мінімуму системи, друга — що склад системи

реагує на середовище реакції. Фактори, що можуть вплинути на склад, включають: середовище (розчинник), різні фізичні фактори (температура, світло, електрика, механічне навантаження тощо), наявність джерел стабілізації (йони металів, протони тощо) [13]. Найбільш досліджений ефектором є введення хімічного шаблону [9].

Динамічні ковалентні бібліотеки (ДКБ) — це набори молекул, утворені формуванням оборотних ковалентних зв'язків між кількома «будівельними блоками», які зазнають постійного обміну компонентами між складниками системи з метою створення якомога більшої структурної різноманітності [3]. В ДКБ усі складники знаходяться в рівновазі [16].

Серед динамічних зв'язків, що використовуються в ДКВХ: C=N (утворення імінів, оксимів, гідразонів, ацилгідразонів), C=C (реакція Дільса-Альдера, метатезис алкенів), S-S (утворення дисульфідів), C-O (утворення (гемі)ацеталів, складних ефірів), C-N (утворення аміналів), C-S (утворення тіоацеталів), B-O (утворення боронових ефірів) [13].

Зв'язок C=N — один з найбільш широко використовуваних в ДКВХ [17,18]. Сполуки, що його містять: іміни, гідразони, ацилгідразони, оксими. Серед них, іміни показують найбільші швидкості утворення та обміну [17], проте оксими та гідразони більш стабільні [19].

Для зв'язку C=N існує чимало досліджень, що визначали вплив обох реагентів — альдегіду та N-нуклеофілу — на утворення продукту [17,20,21]. У статті Кулчат та ін., наприклад, було порівняно різні N-нуклеофіли: аміни, O-алкілгідроксиламіни, гідразини та ацилгідразини. Годой-Алькантар з колегами досліджував утворення імінів між 25 альдегідами і 13 амінами для знаходження кореляцій між константами утворення і особливостями реагентів.

Отже, межі застосування динамічної реакції утворення зв'язку C=N вже достатньо добре визначені. В той же час, динамічна реакція утворення геміацеталів, яку ми збираємось дослідити, поки що обмежена суто геміацеталами, утвореними зі спиртів.

Динамічний С–О зв'язок також було широко досліджено в межах ДКвХ. Оборотно́сть реакцій утворення естерів, ацеталів та ортоестерів використовується в препаративних цілях вже давно [22]. Оборотно́сть утворення ацеталів знайома хімікам-органікам, оскільки є основою для широкого використання циклічних ацеталів як захисних груп для карбонільних сполук.

Динамічна хімія естерів першою була досліджена для генерації динамічних ковалентних бібліотек групою Сандерса [23]. Вони повідомили про селективне утворення циклічного тримеру з ациклічного метилового естеру шляхом обміну в умовах термодинамічного контролю, в той час як при кінетичному контролі вихід був значно нижчим.

(Гемі)ацеталі, тіоацеталі і аміналі також досліджувались як динамічні сполуки у ДКвХ [22,24]. Стодарт і колеги першими використали обмін ацеталів в контексті ДКвХ [22,25]. Вони повідомили про утворення хірального макрополіциклічного поліетеру що складався з кількох [24]краун-8 рамок, що включали два залишки D- або L-треїтолу (**Рис. 2**). Йони різних металів були використані як шаблони для ампліфікації бажаних сполук серед утворених макроциклів. Виходи були значно вищими у випадку термодинамічного контролю ніж у кінетичному шляху (традиційний багатостадійний синтез).

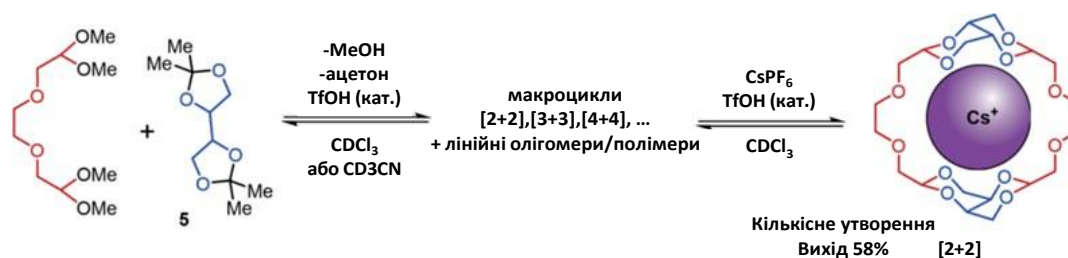


Рисунок 2. Селективна ампліфікація хірального краун-етеру шляхом додавання CsPF₆ як шаблону. Адаптовано від Брахвогеля [22,25]

Головним недоліком (гемі)ацеталів, що лімітує їх препаративне використання, є складність зміщення рівноваги в бік їх утворення, тому їх вміст зазвичай залишається відносно низьким.

Драгоновський та Лен досліджували утворення геміацеталів із бутанолу, метоксиетанолу, ізопропанолу, трет-бутанолу, фенолу, 2-піридинметанолу та

З різних альдегідів. Для фенолу або трет-бутанолу утворення геміацеталів не спостерігалось. Вихід геміацеталу з 1-бутанолу та 2-піридинальдегіду у співвідношенні 1:6 при кімнатній температурі становив 11%, і всього 3% для співвідношення 1:1. Їм вдалося збільшити вихід до 35%, додавши один еквівалент дейтерованої трифтороцтової кислоти (TFA-D) і до 45% шляхом додавання $\frac{1}{2}$ еквіваленту Zn^{2+} [24].

У цій статті було порівняно між собою лише звичні для реакції утворення геміацеталів реагенти — спирти та фенол. Зважаючи на те, що динамічний C=N зв'язок може бути утворений з різноманітних N-нуклеофілів, нам було цікаво, чи геміацетальний зв'язок може утворитися за участі інших O-нуклеофілів, наприклад, оксимів, N,N-диалкілгідроксиламінів, карбонових кислот, гідроксамових кислот тощо. Ми припустили, що OH група оксиму чи N,N-диалкілгідроксиламіну мала б бути більш нуклеофільною, ніж спиртова, за рахунок α -ефекту [26], і відповідні геміацетали мали б утворюватися з більшим виходом. У літературі існують свідчення про можливість утворення таких сполук, про що йтиметься далі.

Численні внутрішньомолекулярні реакції утворення оксим-геміацеталів були описані, наприклад, реакція, зображена на **Рис. 3а**. Вони часто використовуються для одержання ізоксазолів шляхом дегідратації відповідного циклічного геміацеталу [27]. Зазвичай, реагентами є дикетон і гідроксиламін, а проміжний оксим не виділяють (**Рис. 3б**) [28].

Проте, щодо міжмолекулярних реакцій між оксимом і карбонільною сполукою, наскільки нам відомо, лише один приклад був описаний в літературі: Беком у 1907 році [29]. Автор досліджував реакцію між хлоралем та бензальдоксимом (**Рис. 3в**), проте структура продукту на той час не була достовірно доведена через відсутність фізико-хімічних методів характеристики. Флуораль і бромаль також використовувалися як субстрати для отримання подібних аддуктів.

Оксим-геміацеталь був би подвійно динамічною сполукою, хоча використати цю функцію може бути складно, оскільки ці два зв'язки не є ортогональними [30].

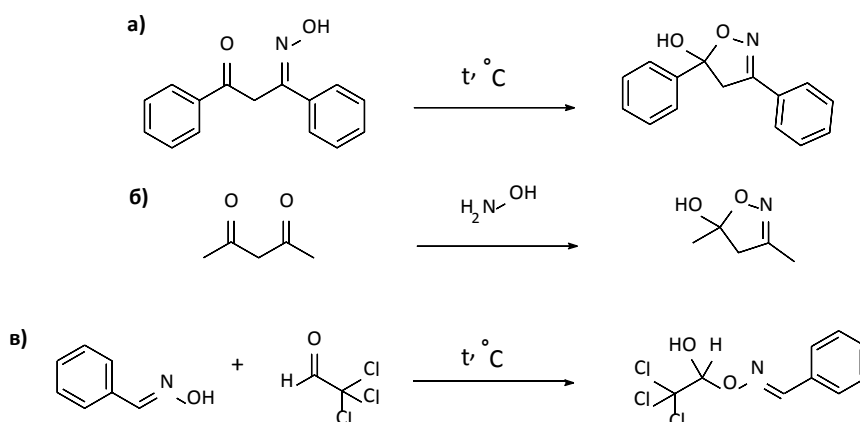


Рисунок 3. Приклад а, б) внутрішньомолекулярної; в) міжмолекулярної реакції утворення оксим-геміацеталю

Гідроксамові кислоти теж можуть представляти інтерес для дослідження в реакції утворення динамічних геміацеталів. В літературі наявні приклади утворення відповідних зв'язків. (Рис. 4, а) [31].

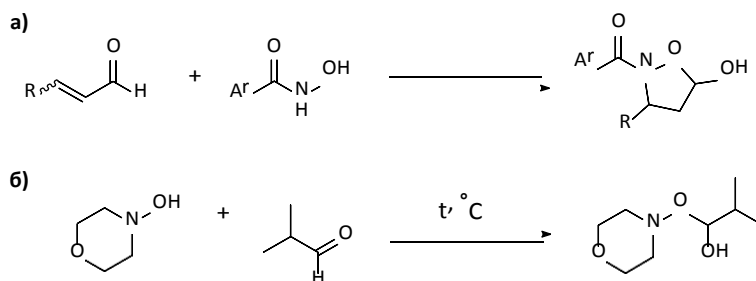


Рисунок 4. а) Приклад утворення геміацетального зв'язку за участю гідроксамової кислоти; б) Приклад утворення геміацеталю за участю N,N-диалкілгідроксиламіну

Як зазначено вище, оксими грають вагому роль в сучасній динамічній ковалентній хімії. Вони зазвичай отримуються з O-алкілгідроксиламінів. N-алкілгідроксиламіни утворюють нітрони в реакції з карбонільними сполуками, хоча існують свідчення, що відповідний геміацетальний зв'язок може бути утворений, принаймні внутрішньомолекулярно [32]. Кілька цікавих прикладів нітронних ДКвБ були описані [33,34]. N,N-диалкілгідроксиламіни можуть вступати в фотохімічно чи термічно індукований радикальний обмін.

Ця реакція вже була широко досліджена та застосована для розробки ДКвБ та розробки динамічних полімерів [35,36].

N,N-диалкілгідроксиламіни також можуть утворювати геміацетальні зв'язки (Рис. 4, б) [37]. Цю реакцію ще не було досліджено в контексті ДКвХ.

Таким чином, існує ряд О-нуклеofilів, що можуть утворювати геміацеталі, імовірно, з більшим виходом, ніж спирти, але поки не були досліджені в контексті ДКвХ (Рис. 5). Порівняльне дослідження різних О-нуклеofilів в однакових умовах дозволить визначити, чи мають вони певний потенціал для використання в ДКвХ.

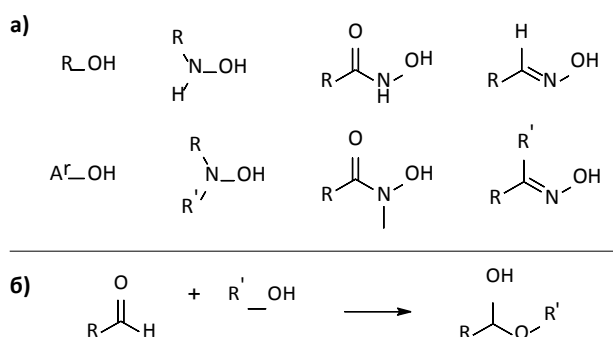


Рисунок 5. а) О-нуклеofilні групи, для яких у літературі існують свідчення можливості утворення геміацеталів; б) схематичне зображення очікуваної реакції

Нова розроблена реакція може бути використана в одному з багатьох застосувань ДКвХ, серед яких відкриття ліків [10], самовідновлювані матеріали [7], самоконструюючі матеріали, сенсори [38], динамічна парфумерія [39] і багато інших.

Розглянемо два з найпоширеніших застосувань ДКвХ — динамічні ковалентні бібліотеки (ДКвБ) та їх використання, а також динамічні / адаптивні матеріали [2,5].

Як зазначено вище, ДКвБ може бути утворена з набору білдинг-блоків, що знаходяться в умовах термодинамічно контрольованого обміну один з одним. Будь-який фактор, що стабілізує певну сполуку в бібліотеці, буде зрушувати рівновагу в бік ампліфікації цього складника [2]. Відповідно, такі бібліотеки мають потенціал для використання у відкритті ліків [10]. Напри-

клад (**Рис. 6**), шаблон може грати роль стабілізуючого фактора, дозволяючи як «кастинг» субстрату, так і «збірку» рецептора.

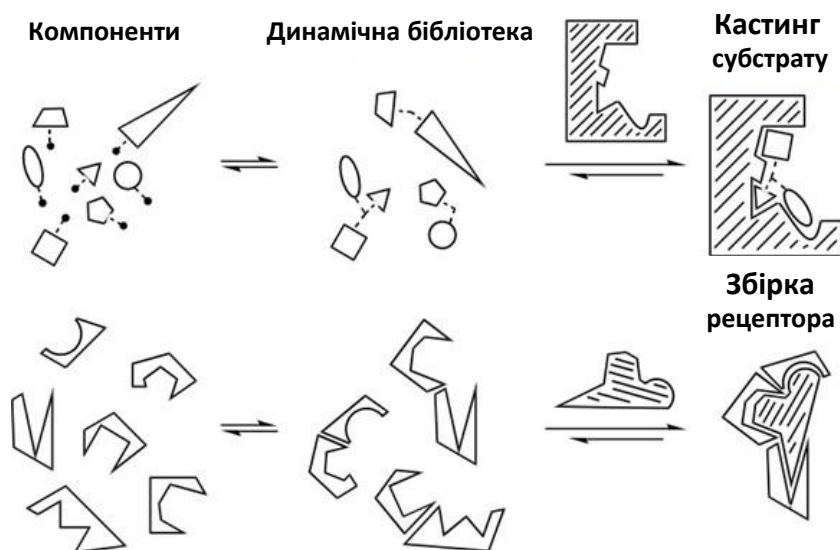


Рисунок 6. Схематичне зображення кастингу та збірки у ДКвБ. Адаптовано від Рована [2]

Для прикладу, динамічна ковалентна бібліотека з більш ніж 15 циклічних та ациклічних ацеталів була одержана в реакції триетиленгліколю і 4-нітробензальдегіду. Автори змогли ампліфікувати менші макроцикли, використовуючи йони амонію як шаблони (**Рис 7**) [40]. Подібний підхід можна застосувати при розробці геміацетальних ДКвБ.

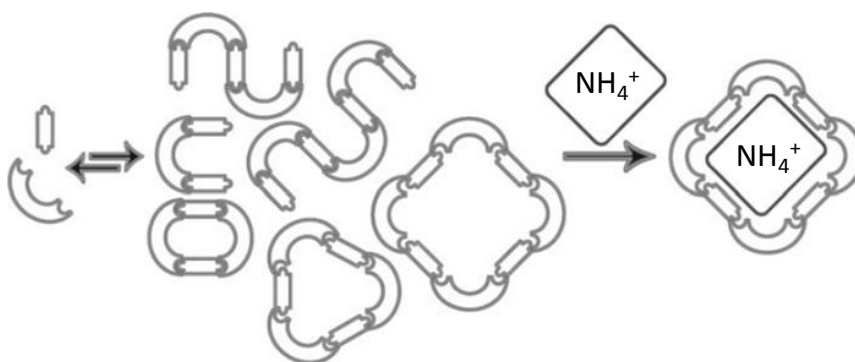


Рисунок 7. Ілюстрація ампліфікації в ацетальній ДКвБ, спричиненої додаванням шаблону. Адаптовано від Берковича-Бергера [40]

Набір складових ДКвБ, що динамічно взаємоперетворюються, утворює конституційно динамічну мережу (КДМ) [41]. Зміна в середовищі або дія певного ефектора може викликати зміну в рівновазі реакційної суміші, що при-

зведе до ампліфікації чутливих до цього чинника складових та їх агоністів і одночасного зниження вмісту антагоністів [42,43]. Таким чином, ефектор, який діє лише на одну складову, буде впливати на всю систему. Приклад геміацетальної ДКМ, що може бути створена з використанням відповідного стимулу, зображений на **Рис. 8**. Суміш двох альдегідів, **A** та **A'**, і двох О-нуклеофілів, **B** та **B'**, може, у принципі, утворити чотири різні геміацетали. Якщо константи утворення порівнянні, початковий рівноважний розподіл буде близьким до статистичного. Після дії ефектора, що стабілізує один з утворених геміацеталів, наприклад **AB**, його вміст зросте, а вміст **AB'** та **A'B** знизиться відповідно. Це також призведе до ампліфікації агоніста — **A'B'**.

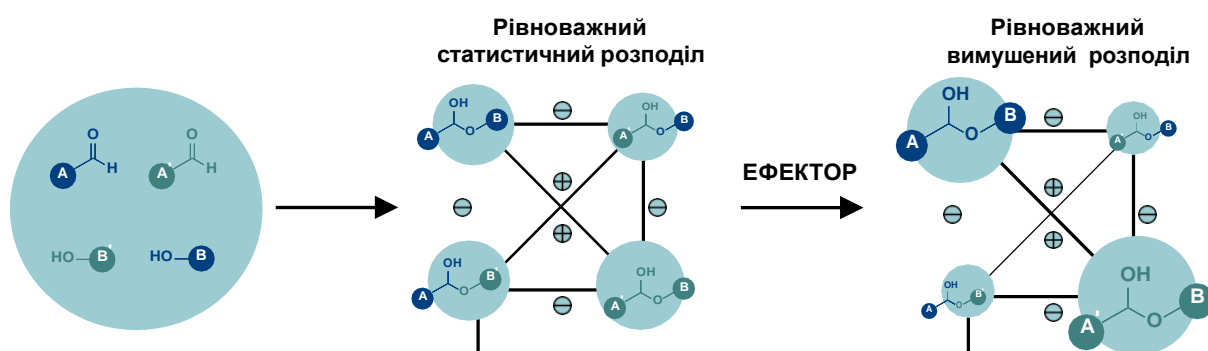


Рисунок 8. Мережеве представлення гіпотетичної геміацетальної ДКвБ як квадратної КДМ з ампліфікацією агоністів і зниженням вмісту антагоністів. Сторони квадрата відображають зв'язки між антагоністами, діагоналі — між агоністами

Іншим широко досліджуваним застосуванням ДКвХ є динамічні полімери, або динамери, які утворюються в результаті супрамолекулярних взаємодій між їх ланками або здатні оборотно змінювати розташування зв'язків між мономерними ланками (**Рис. 9**) [7]. Вплив на такий полімер можуть здійснювати різні ефектори, наприклад, температура, світло чи рН. Перевага динамічних ковалентних полімерів у тому, що за відсутності ефектора вони зберігають стабільність необоротних ковалентних полімерів [11]. Вони можуть мати різні корисні функції, серед яких регулювання властивостей, самовідновлення та контрольована деградація. Синтез адаптивних матеріалів — це захоплююче застосування ДКвХ, яке ще не сягнуло свого повного потенціалу [13].

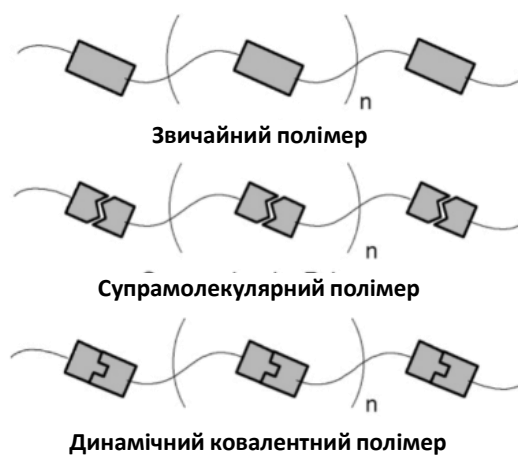


Рисунок 9. Схематичне зображення звичайного полімеру, супрамолекулярного полімеру і динамічного ковалентного полімеру. Адаптовано від Оцуки та ін. [35]

Враховуючи описані вище застосування, було б цікаво дослідити отримані геміацетали на наявність відповіді на дію певних ефекторів. Як зазначалося вище, у роботі Драгоновського та Лена, вихід геміацеталів можна було підвищити шляхом координації йонів металів [24]. Іншим цікавим ефектором могла б бути температура. Оскільки утворення геміацеталу протікає з негативною зміною ентропії, зниження температури може зрушити рівновагу в бік продукту.

2. Результати і обговорення

2.1. Вибір реагентів для скринінгу

2.1.1. Вибір O-нуклеofilів

Дванадцять різних O-нуклеofilів було обрано для скринінгу (Рис. 10). Метою було представити всю різноманітність O-нуклеofilічних груп. Декілька класів сполук були представлені, серед яких спирт (1), фенол (2), N-алкіл та N,N-диалкілгідроксиламіни (3 і 4), гідроксамові кислоти (5 і 6), карбонова кислота (7), N-гідроксисукцинімід (8), набір різних оксимів (9, 10, 12) та N-гідроксиімідат (11) який має функціональну групу, подібну до оксимів. Більшість класів сполук були детально обговорені в Розділі 1, інші — додані, щоб зробити зразок більш різноманітним та репрезентативним. Реагенти були обрані таким чином, щоб не мати жодних додаткових функціональних груп, які могли б мати небажаний вплив на реакцію. Комерційна доступність і розчинність в обраних розчинниках також були важливими факторами для вибору деяких сполук. Наприклад, довгі вуглеводневі ланцюги, як вважається, покращують розчинність у неполярних розчинниках, таких як хлороформ.

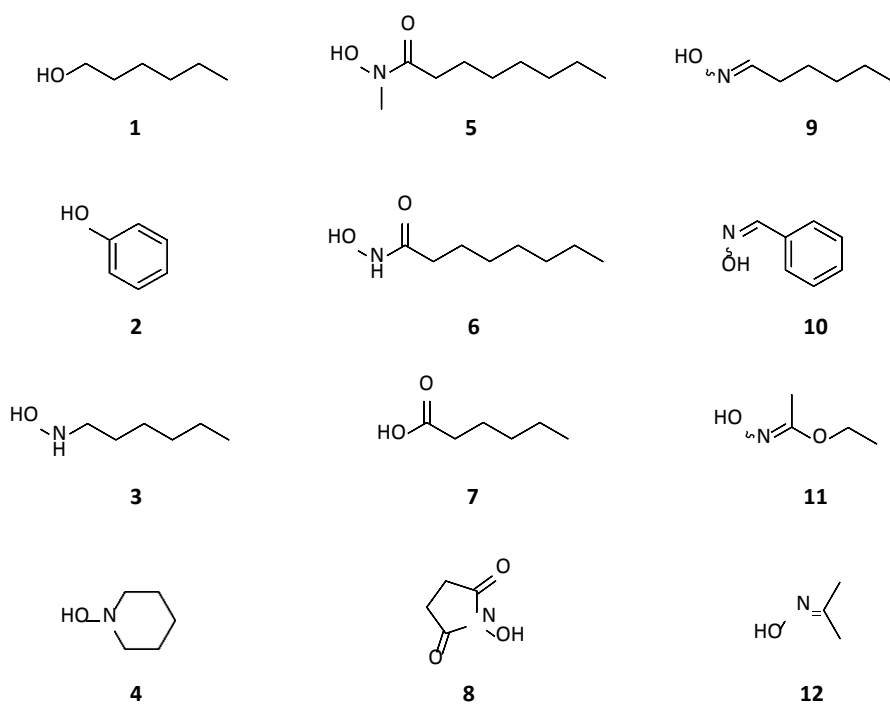
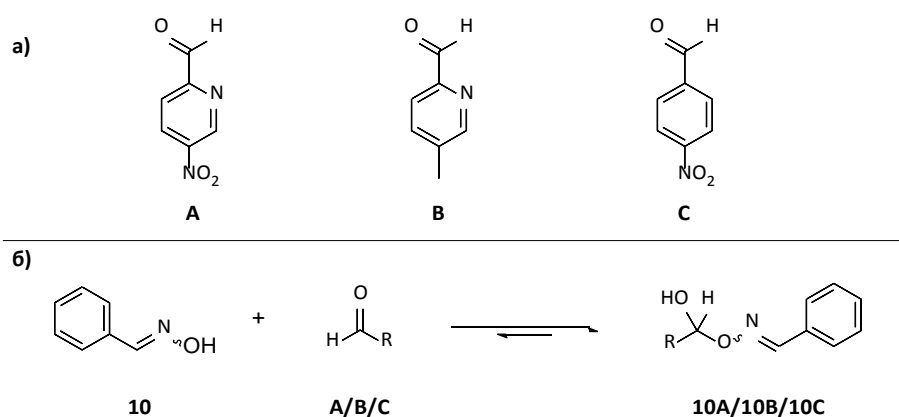


Рисунок 10. O-нуклеофіли, обрані для скринінгу

2.1.2. Вибір альдегіду

Щоб визначити, який альдегід обрати для скринінгу, було проведено наступний експеримент. Три альдегіди (**Рис. 11, а**): 5-нітропіколінальдегід (**A**), 5-метилпіколінальдегід (**B**) і 4-нітробензальдегід (**C**) були змішані з бензальдоксимом (**10**) в молярному співвідношенні 1:1 в дейтерованому хлороформі і отримана суміш була проаналізована методом ПМР через 5 хв, і згодом через 5 год після змішування.

Схема очікуваної реакції зображена на **Рис. 11, б**. При виборі альдегідів, ми керувалися їх високою електрофільністю, адже вона мала б збільшувати вихід геміацеталю.



*Рисунок 11. а) Три альдегіди, обрані для перевірки: 5-нітропіколінальдегід (**A**), 5-метилпіколінальдегід (**B**) і 4-нітробензальдегід (**C**); б) очікувана реакція між **10** і альдегідами*

У випадку 4-нітробензальдегіду (**C**) і 4-метилпіколінальдегіду (**B**) реакції не спостерігалось. Для **A**, деякі з піків альдегіду зменшилися за інтенсивністю в той час як поряд із ними з'явився новий набір сигналів. Це могло означати, що деяка сполука утворюється з конверсією приблизно 10–12%, як можна визначити з інтегральних інтенсивностей.

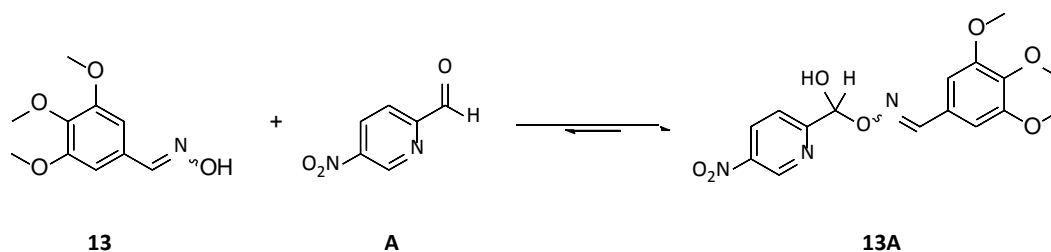
Спектри, отримані одразу і та через 5 годин після змішування, були ідентичними, що свідчить про майже моментальне досягнення рівноваги.

Відповідно, 5-нітропіколінальдегід (**A**) було обрано як модельний альдегід для скринінгу через його високу електрофільність, а також зручність його ПМР спектру для аналізу.

2.2. Перевірка концепції

Перші свідчення можливого утворення оксим-геміацеталю були отримані для реакції між бензальдоксимом (**10**) та 5-нітропіколінальдегідом (**A**). Як зазначено в *Розділі 2.1.2.*, у спектрі зразку, що містив суміш **A** та **10**, спостерігався другий набір сигналів піридинового ядра **A**. Якщо ці піки справді походили від бажаного продукту, тоді вищі концентрації оксиму мали б змити рівновагу в бік утворення геміацеталю. Це і було показано в наступному експерименті.

3,4,5-триметоксибензальдоксим (**13**, **Рис. 12**) було обрано для початкового експерименту через простоту його ПМР спектру і проблеми з розчинністю, що спостерігалися при використанні сполуки **10** (*див. Розділ 2.6.1*).



*Рисунок 12. Реакція утворення геміацеталю між **13** і **A***

Реакційна суміш зі співвідношенням реагентів 1:8 була приготована згідно загального методу, що використовувався для скринінгу. Суміші 1:1, 1:2 і 1:4 було приготовано шляхом змішування 50 μL 200 mM розчину **A** з відповідною кількістю 200 mM розчину 3,4,5-триметоксибензальдоксиму (**13**) і доведенням до загального об'єму 500 μL .

Зі збільшенням частки оксиму, вихід оксим-геміацеталю також зріс з 13% до 46% у співвідношеннях 1:1 і 1:8 відповідно (**Рис. 13**).

На основі цих результатів ми вирішили використовувати співвідношення реагентів 1:8 для більшості наступних експериментів.

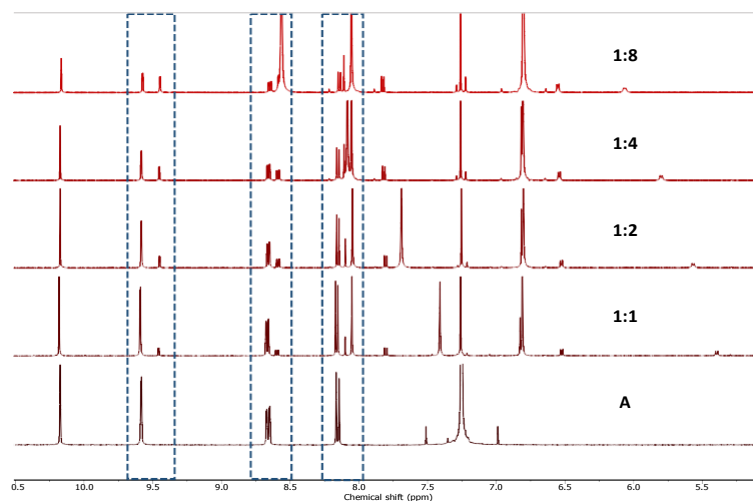


Рисунок 13. ПМР спектри, що ілюструють утворення оксим-геміацеталу з 3,4,5-триметоксибензальдоксиму (13) і 5-нітропіколінальдегіду (А) в $CDCl_3$ з різними співвідношеннями А:13; зверху вниз: 1:8, 1:4, 1:2, 1:1, чистий А

Далі, утворення оксим-геміацеталу було підтверджене 1H , ^{13}C , COSY, HSQC, і, найважливіше, DOSY ЯМР спектрами. Експеримент DOSY (Рис. 14) виявився найбільш корисним для підтвердження того, що третя, більша за розміром сполука дійсно утворюється у реакційній суміші. Проте, утворення повного ацеталу не спостерігалось.

Нам не вдалося виявити оксим-геміацеталь за допомогою мас-спектроскопії, оскільки розведення реакційної суміші зміщувало рівновагу в бік реагентів.

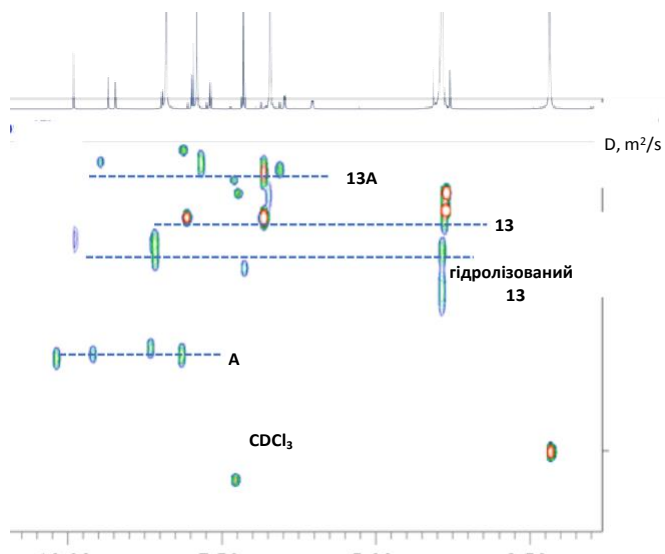
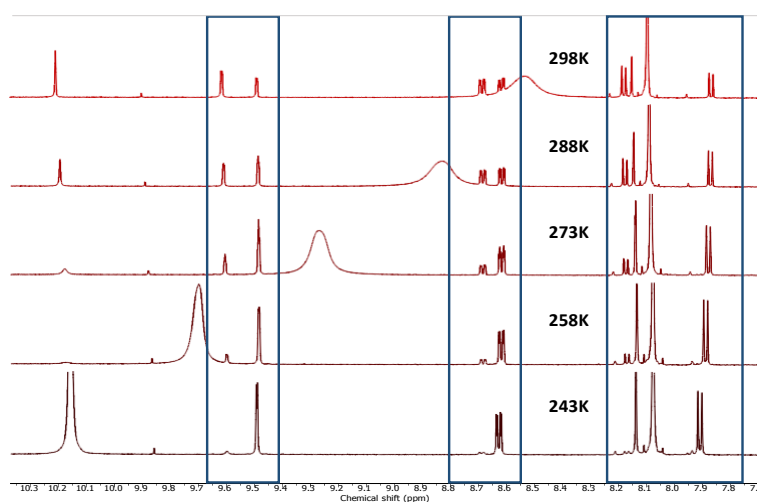


Рисунок 14. DOSY спектр реакційної суміші А і 13 у співвідношенні 1:8 у $CDCl_3$

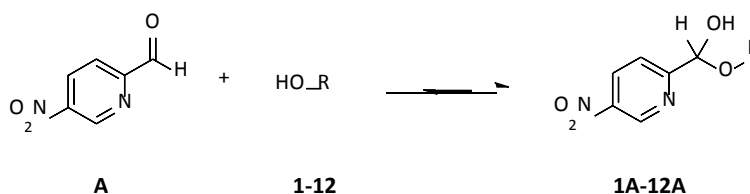
На цьому етапі було відкрито цікаву особливість — вихід оксим-геміацеталу різко зростає із зниженням температури. Хоча максимальний вихід при кімнатній температурі — 46% для співвідношення 1:8 — був недостатнім для препаративних застосувань, можна було досягти майже кількісного перетворення альдегіду шляхом охолодження зразка до 243 К (**Рис. 15**).



*Рисунок 15. Ілюстрація ефекту зміни температури на вихід оксим-геміацеталу утвореного з **A** і **13** у співвідношенні 1:8 в $CDCl_3$*

2.3. Результати початкового скринінгу O-нуклеofilів

$CDCl_3$, один з найбільш поширених розчинників для ЯМР, було обрано для скринінгу, оскільки він забезпечував найкращі виходи в попередніх експериментах. Схема очікуваної реакції між **A** і сполуками **1-12** зображена на **Рис. 16**.



*Рисунок 16. Очікувана реакція утворення геміацеталів між **A** і O-нуклеофілами **1-12***

Виходи відповідних геміацеталів при різних температурах подано в **Таблиці S1 (Додаток 1)** і на **Рис. 17**. Для O-нуклеофілів **1, 5, 9, 10, 11, 12** продукт є геміацеталем. Вихід оксим-геміацеталів був значно вищим ніж ви-

хід **1A**. Геміацеталь **5A** також утворювався зі значним виходом. Для усіх оксимів, вихід суттєво підвищувався зі зниженням температури, сягаючи кількісного на певному етапі. При кімнатній температурі, виходи оксим-геміацеталів також близькі між собою. Для спирту (**1**), ефект зниження температури не був аж таким значним. Для гідроксамової кислоти (**5**), вихід майже не змінювався з температурою.

Сполуки **2**, **7**, **8** не реагували з **A** незалежно від температури, і, отже, були виключені з подальших досліджень. Сполуки **2**, **7**, **8** проявили себе як погані нуклеофіли, як і очікувалось із їх будови. Однак, слід зазначити, що так звані естер-геміацеталі та фенольні ацеталі можна отримати іншим способом — реакцією відповідних O-нуклеофілів з вініловими етерами [44,45].

Розглянемо детальніше поведінку N-алкілгідроксиламінів **3** і **4**. Згідно літературних даних [33], сполука **3** реагує з альдегідом з утворенням нітрону (**3A**), що в даних умовах утворювався кількісно. У випадку сполуки **4**, спочатку утворення геміацеталу спостерігалось з відносно високими виходами, але водночас повільно з'являвся інший набір сигналів, що свідчило про не оборотну побічну реакцію, що обмежувала можливості для подальших досліджень. Реакція обговорюється детальніше у *Розділі 2.4*. У підсумку, геміацеталі утворені з N,N-диалкілгідроксиламінів, не можуть бути досліджені в аеробних умовах.

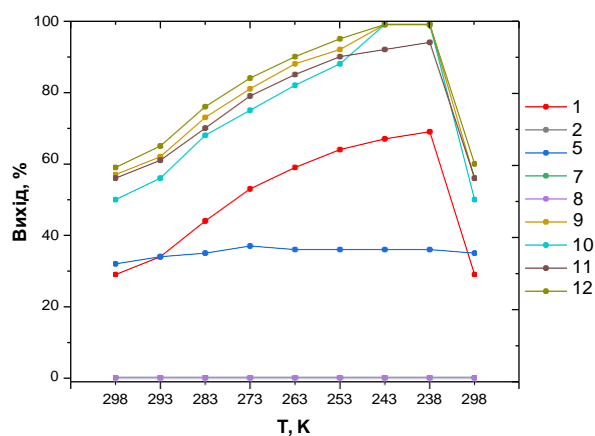


Рисунок 17. Графічне представлення виходів геміацеталів утворених з A та різних O-нуклеофілів у співвідношенні 1:8 в CDCl₃ за різних температур

Нарешті, сполука **6** виявилась нерозчинною у жодному з обраних розчинників і тому не могла бути дослідженою в ході даного експерименту.

Отже, сполуки **2, 3, 4, 6, 7, 8** не вивчалися додатково в цій роботі; в той час як два класи сполук — оксими та гідроксамові кислоти — які демонстрували зовсім різну поведінку, були цікавими для подальших досліджень. Оскільки спиртові геміацеталі вже були широко досліджені, **1** було обрано як референсну сполуку для порівняння.

Далі, реакція між кожним із вибраних класів сполук і **A** була вивчена більш детально, що обговорюється в наступних розділах.

2.4. Поведінка N, N-диалкілгідроксиламінів

Ми обрали N,N- диетилгідроксиламін (**14**, Рис. 18) як модельну сполуку для подальших досліджень реакції між **A** і N,N -диалкілгідроксиламінами, як комерційно доступну сполуку без потенційної складності, що впливає з циклічної природи сполуки **4**.

Чотири зразки з співвідношенням **A:14** 2:1, 1:1, 1:2, 1:4 у CDCl₃ з початковою концентрацією **A**, що становила 20 mM були приготовані, і їх ПМР спектри записані за різних температур. На спектрах було чітко видно, що для кожного протона піридинового кільця **A** спостерігалися три різних сигнали. Один з них походив від альдегіду, що не прореагував, хоча деякі з піків були уширеними. Другий набір сигналів найімовірніше походив від геміацеталу — вихід цієї сполуки зростав зі збільшенням вмісту **14** і зниженням температури. Третій набір сигналів походив з іншого, невідомого продукту. Його вихід залежав від концентрації **14**, але не залежав від температури. Набір сигналів з близькими інтегральними інтенсивностями з'являвся одночасно і в аліфатичній області. Дані для перших трьох зразків представлені в **Таблиці S2 (Додаток 1)**. Зразок зі співвідношенням реагентів 1:4 було неможливо проаналізувати кількісно.

Ми спостерігали за зразками протягом п'яти днів, і відносний вміст третьої сполуки безперервно зростав. Коли конверсія альдегіду в зразку 1:4 була

близька до повної, було записано ^1H , ^{13}C , HSQC, COSY, HMBC і DOSY (Рис. 18) спектри, що дозволили пролити світло на природу цього продукту.

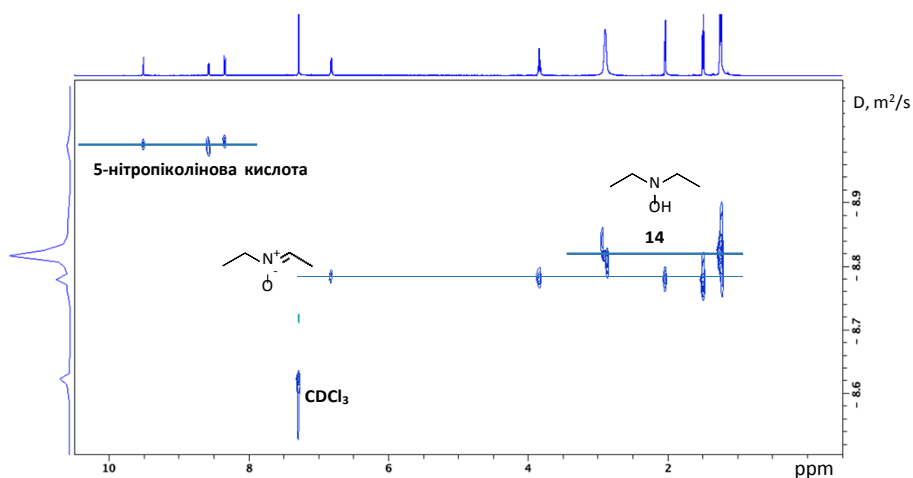


Рисунок 18. DOSY спектр суміші **A:14** у співвідношенні 1:4 у CDCl_3 після того як **A** повністю прореагував. Окрім розчинника, у зразку наявні три інші сполуки — надлишок **14**, що не прореагував, нітрон, утворений із нього і продукт окиснення альдегиду

Згідно літературних даних, N,N-диалкілгідроксиламіни можуть каталізувати окиснення органічних молекул атмосферним киснем [46], а також самі можуть бути окиснені до нітронів [47,48]. Процес включає радикальні інтермедіати.

Реакція, яка найімовірніше відбувається між **A** і **14**, представлена на Рис. 19.

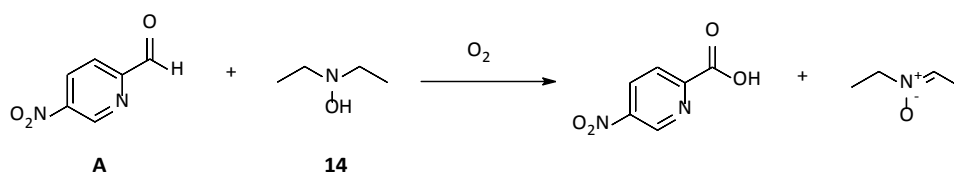


Рисунок 19. Імовірна побічна реакція між **A** і **14**

2.5. Спирти

Спочатку ми дослідили утворення геміацеталів за участі спирту **1** у різних умовах. Виходи геміацеталу, що утворювався з **1** і **A** в хлороформі-d та дихлорометані-d2 при різних температурах для співвідношення реагентів 1:8 подані в Таблиці S3 (Додаток 1) і на Рис. 20. В ацетонітрилі-d3 і толуєні-d8 кінетика реакції була надто повільною для запису спектрів згідно загальної

процедури. Після досягнення рівноваги при кімнатній температурі впродовж 7 днів вихід **1A** в ацетонітрилі-d₃ становив 25%, а в толуені-d₈ — близько 40%. Різниця в швидкості досягнення рівноваги в різних розчинниках може бути пояснена каталітичними кількостями кислоти, що присутні в хлороформі-d та дихлорометані-d₂, але не в толуені-d₈ і ацетонітрилі-d₃.

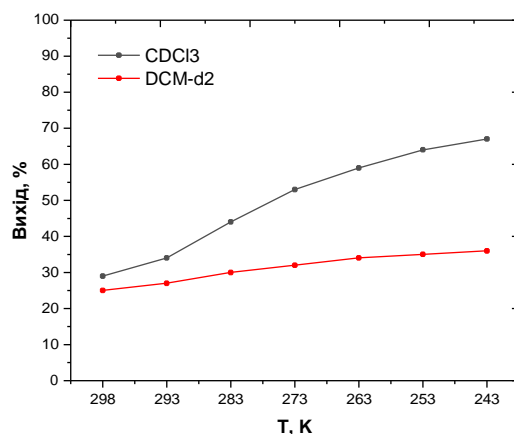


Рисунок 20. Графічне представлення виходів геміацеталю утвореного з A та I у співвідношенні 1:8 за різних температур

Драгоновський та Лен визначили, що координація йонів металу здатна значно підвищити вихід спиртових геміацеталів [24]. У реакції між **1** і **A**, додавання 1 еквіваленту Zn^{2+} дозволило збільшити вихід з 25% до 65% при кімнатній температурі.^a

Вихід також може бути підвищений, якщо взяти більш високу вихідну концентрацію реагентів (**Таблиця 1**). Збільшення відбувається відповідно до константи утворення. Максимальна можлива концентрація була обмежена розчинністю альдегіду **A**.

Таблиця 1. Виходи (%) геміацеталю, утвореного з A та I у співвідношенні 1:8 в CDCl₃ і відповідні константи утворення. C₀(A) – початкова концентрація A в зразках

C ₀ (A)	Вихід 1A, %	K _f (1A), L/mol
200 mM	75	2.1
100 mM	63	2.3
20 mM	29	2.6

^a Zn(OTf)₂ було використано як джерело йонів Zn²⁺

2.6. Оксими

Дані щодо утворення оксим-геміацеталів зі сполук **9–11** у різних розчинниках представлені в **Таблицях S4–S6** і на **Рис. 21**. Усі три сполуки демонстрували схожу поведінку. Виходи відповідних геміацеталів поступово зростали зі зниженням температури. Хоча були випробувані різні розчинники, кількісних виходів вдалося досягти лише у CDCl_3 для даного співвідношення реагентів, температур та концентрацій.

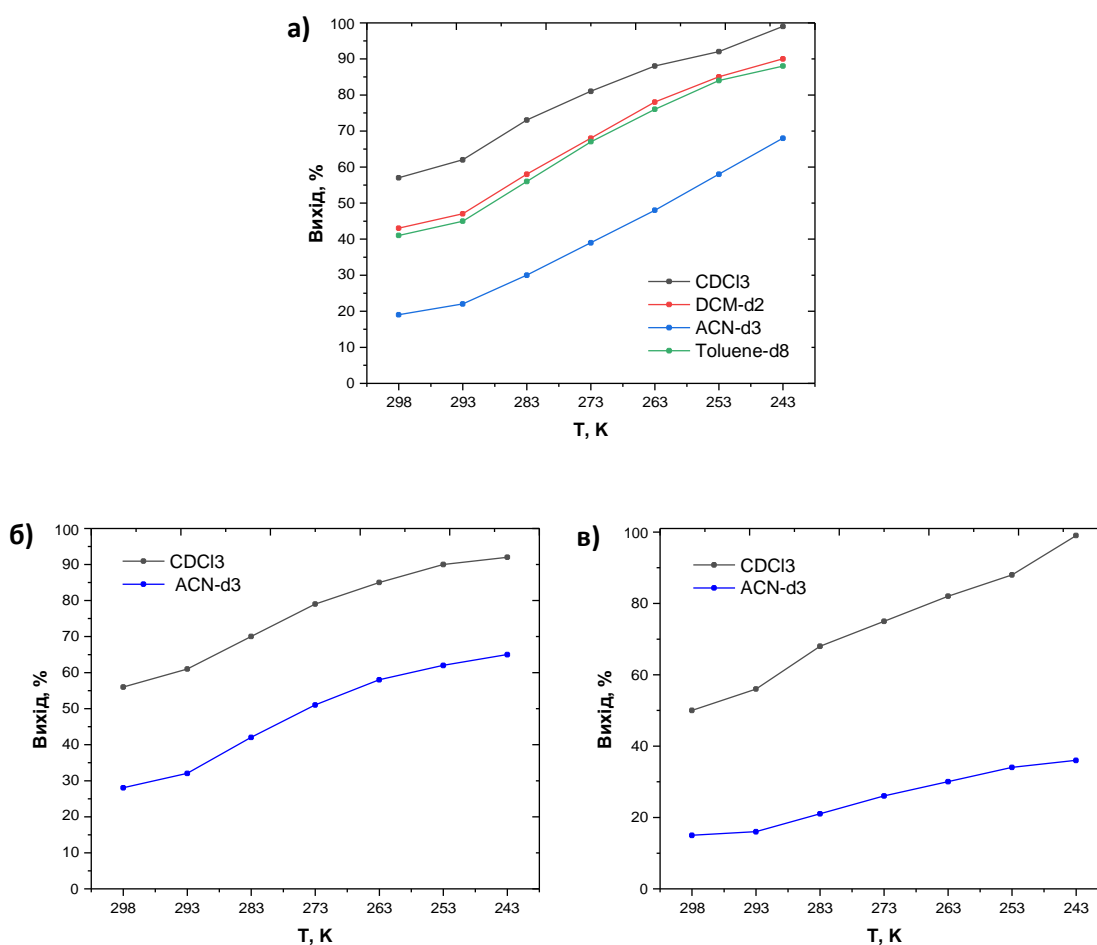


Рисунок 21. Графічне представлення виходів геміацеталів а) 9А; б) 10А; в) 11А утворених при співвідношенні А:О-нуклеофіл 1:8 за різних температур

Додавання Zn^{2+} , вочевидь, каталізує обмін між оксимом і альдегідом, і тому не може бути використане препаративно для збільшення виходу оксим-геміацеталів.

Ми також спробували збільшити концентрацію реагентів у 5 та 10 разів, порівняно з початковим експериментом (**Таблиця 2**). Константа утворення істотно змінюється зі збільшенням концентрацій. Можна припустити, що збільшення полярності середовища негативно впливає на утворення геміацеталів, але дані, отримані в толуолі, суперечать даній гіпотезі.

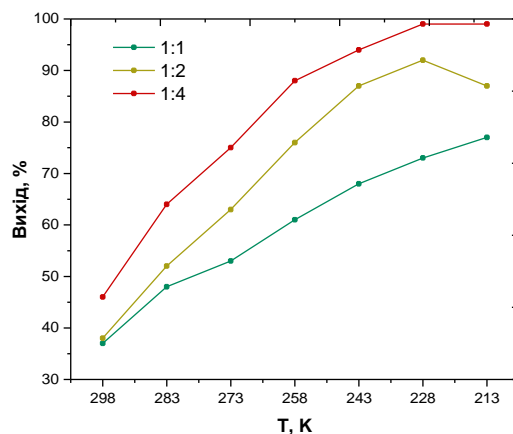
*Таблиця 2. Виходи (%) геміацеталу, утвореного з **A** та **9** у співвідношенні 1:8 в $CDCl_3$ і відповідні константи утворення. $C_0(A)$ – початкова концентрація **A** в зразках*

$C_0(A)$	Вихід 9A , %	K_f (9A), L/mol
200 mM	84	3.7
100 mM	77	4.6
20 mM	57	8.9

В ідеалі, бажано було б отримати кількісний вихід геміацеталу при співвідношенні реагентів 1:1. Для цього для нашої системи доступні два шляхи: збільшення концентрації реагентів або зниження температури нижче, ніж 238 К. Оскільки при оптимізації реакції бажано змінювати більше однієї змінної одночасно [49], ми вирішили провести наступний експеримент одночасно з нижчими температурами та більш високими початковими концентраціями **A**.

Було приготовано три суміші **A** і **9** у $CDCl_3$: суміш 1:4 з початковою концентрацією **A** 40 mM; суміш 1:2 з початковою концентрацією **A** 60 mM; суміш 1:1 з початковою концентрацією **A** 200 mM.

Виходи оксим-геміацеталів подано в **Таблиці S7 (Додаток 1)** і на **Рис. 22**. Як видно з отриманих даних, співвідношення реагентів залишається важливим фактором, особливо при зниженні температури.



*Рисунок 22. Графічне представлення виходів оксим-геміацеталю **9A**, утвореного при різних співвідношеннях, початкових концентраціях реагентів і температурах в $CDCl_3$*

2.6.1. Виділення оксим-геміацеталю **10A** у чистому вигляді

При змішуванні розчинів **A** та **10** у хлороформі- d під час приготування зразка для скринінгу утворювався білий осад невідомої природи.

Окрема порція осаду була приготована змішуванням ~ 4 – 5 -кратного надлишку чистого **10** із 200 mM розчином **A** і подальшим розведенням мінімальною кількістю $CDCl_3$. Осад було відфільтровано і промито, частину його розчинено в ДМСО- d_6 і записано ПМР-спектр. Зі спектру можна зробити висновок, що розчин містить суміш **A** та **10** у співвідношенні $\sim 1:1$, що може свідчити про те, що утворений осад — оксим-геміацеталь **10A** (Рис. 23).

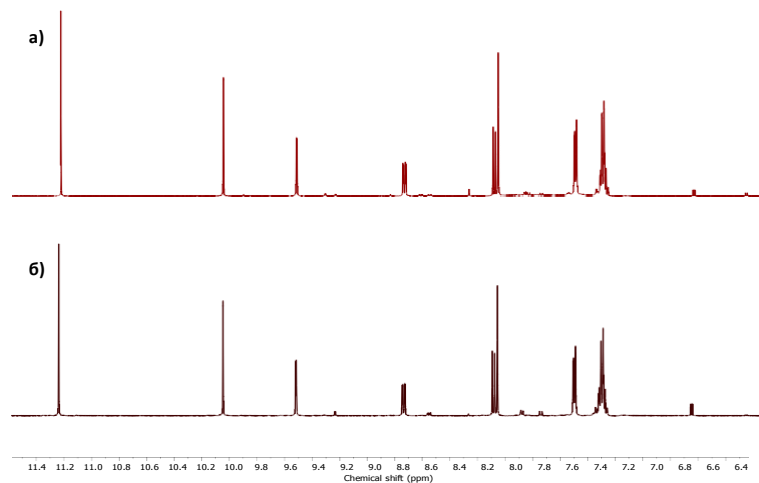


Рисунок 23. ПМР-спектри а) осаду, утвореного при взаємодії **A** та **10**; б) суміші **A** та **10** у співвідношенні 1:1; записані в ДМСО-*d*6

ІЧ-спектри осаду, **A** та **10** були записані. Вони представлені на Рис. 24. Зі спектрів видно, що осад є не просто сумішшю **A** та **10**, а окремою сполукою. Відповідно, можна зробити висновок, що оксим-геміацеталь **10A** можна виділити у чистому вигляді як тверду речовину.

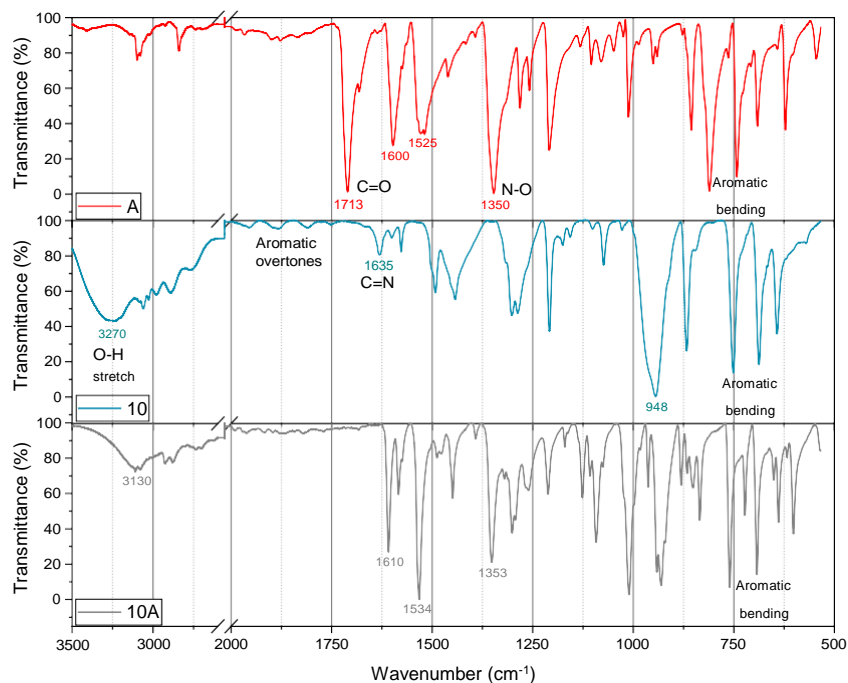


Рисунок 24. ІЧ-спектри **A**, **10** та **10A**

2.7. Гідроксамові кислоти

Сполука **5** показала кардинально відмінну від оксимів та спиртів поведінку. Виходи геміацеталю **5A** в різних розчинниках представлені в **Таблиці S8 (Додаток 1)** і на **Рис. 25**. У дихлорометані-d₂, толуені-d₈ і хлороформі-d вихід майже не змінювався зі зниженням температури, проте в ацетонітрилі-d₃ поведінка була кардинально іншою. Для з'ясування причини цього необхідні додаткові дослідження.

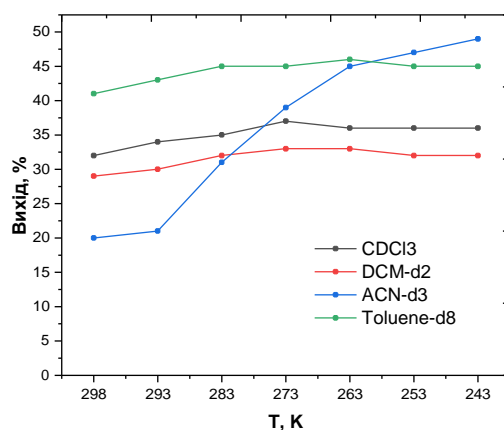


Рисунок 25. Графічне представлення виходів геміацеталю утвореного з A та 5 у співвідношенні 1:8 за різних температур

Додаванням 1 еквіваленту Zn²⁺ вдалося підвищити вихід з 20% до 38%. Збільшення концентрації в 5 і 10 разів теж дозволило підвищити вихід **5A**. Константа утворення суттєво змінювалася з підвищенням концентрацій реагентів, як і у випадку оксимів (**Таблиця 3**).

Таблиця 3. Виходи (%) геміацеталю, утвореного з A та 5 у співвідношенні 1:8 в CDCl₃ і відповідні константи утворення. C₀(A) – початкова концентрація A в зразках

C ₀ (A)	Вихід 5A, %	K _f (5A), L/mol
200 mM	64	1.2
100 mM	56	1.7
20 mM	32	3.1

3. Експериментальна частина

3.1. Інструменти і матеріали

Сpektри ЯМР було записано за допомогою спектрометрів Bruker Avance III 400MHz, Bruker Avance Neo 500 MHz, або Bruker Avance III 600MHz. Програмне забезпечення MestReNova 12 використовувалось для аналізу даних. Виходи продуктів реакції визначалися на основі інтегральних інтенсивностей.

Усі дейтеровані розчинники були придбані у Eurisotop.

Комерційно доступні сполуки було придбано у Alfa Aesar, Fluka, TCI або ALDRICH. Решту сполук було надано для проведення досліджень Лабораторією супрамолекулярної хімії.

3.2. Методи

Загальний метод приготування зразків для експерименту з вибору альдегіду для скринінгу:

50 μL розчину **10** у CDCl_3 з концентрацією 200 mM було додано до трьох ампул ЯМР. Далі, в кожену з ампул було додано 50 μL 200 mM розчину (1 еквівалент) одного з альдегідів **A-C** в CDCl_3 . 350 μL хлороформу-d було додано в кожену ампулу. Сpektри ПМР були записані через 5 хв і через 5 год після змішування реагентів.

Загальний метод приготування зразків для скринінгу:

Було приготовано всі необхідні розчини реагентів **1–14** і **A** з концентрацією 200 mM у різних розчинниках.

В кожену ампулу ЯМР було додано 50 μL розчину **A** і 400 μL розчину відповідного O-нуклеофілу. Таким чином, мольне співвідношення реагентів становило 1:8. Розчини було розведено додаванням 50 μL розчинника. Таким чином, загальний об'єм реакційної суміші становив 500 μL . Через проблеми з

розчинністю, зразки з О-нуклеофілами **8** і **10** у CDCl_3 було приготовано з 5% об. HFIP.^b

Загальний метод приготування зразків у експериментах з вищою концентрацією вихідних речовин:

Необхідну маса альдегіду **A** було зважено безпосередньо в ампулі ЯМР. Далі було додано 450 μL розчину відповідного О-нуклеофілу з концентрацією, необхідною для отримання бажаної кінцевої концентрації. 50 μL розчину внутрішнього стандарту (HMDSO,^c 10 mM) було додано в кожну ампулу щоб отримати фінальний об'єм зразку в 500 μL .

Спектри ЯМР в експериментах зі зміною температури в межах **298-238K** було записано на спектрометрі Bruker Avance Neo 500 MHz. Для першого скрінінгу, початкова температура встановлювалась на **298 K**, далі, зразок поступово охолоджувався. ПМР спектри записувалися при **298, 293, 283, 273, 263, 253, 243, 238 K**. Після цього, зразок знову нагрівався до **298 K**, щоб перевірити, чи будь-які зміни, які могли відбутися, є оборотними. Кожен запис спектру починався після стабілізації температури.

Для усіх наступних експериментів зі зміною температури в інших розчинниках, ЯМР спектри записувалися при **298, 293, 283, 273, 263, 253, 243 K**.

Для експериментів з подальшим охолодженням, спектри було записано на спектрометрі Bruker Avance III 600MHz при **298, 283, 273, 258, 243, 228, 213 K**.

Усі експерименти з координацією йонів Zn^{2+} було проведено в ацетонітрилі-d₃ використовуючи $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ як джерело йонів металу. Сіль зважувалась безпосередньо в ампулах ЯМР.

^b Фторовані спирти – гексафторізопропанол (HFIP), трифторетанол і 3,3,3-трифтор-1-пропанол – були перевірені на предмет утворення геміацеталів з **A** в окремому експерименті. Зразки готували згідно загальної процедури для О-нуклеофілів, описаної тут. HFIP не утворював геміацеталу з **A** в кількостях, які можна було виявити даним методом.

^c Гексаметилдисилоксан.

3.3. Оцінка прецизійності вимірювань

Для визначення стандартного відхилення та відносної похибки вимірювань було проведено наступний експеримент. Було приготовано по три різні вихідні розчини **10** і **A** у $CDCl_3$ з концентрацією 200 mM. В ампулах ЯМР було приготовано усі дев'ять можливих сумішей 1:8, дотримуючись загальної процедури, і записано спектри ПМР при кімнатній температурі. Виходи були розраховані на основі відносних інтегральних інтенсивностей і наведені в **Таблиці 4**.

Таблиця 4. Виходи (%) геміацеталю, утвореного з A і 10 у співвідношенні 1:8 у $CDCl_3$

	A.1	A.2	A.3
10.1	56	60	56
10.2	56	58	55
10.3	58	58	55

Було проведено статистичний аналіз вищенаведених даних. Обчислене стандартне відхилення становило 1,7%, відносне стандартне відхилення – 3% і похибки $\pm 1,5\%$ для рівня довіри 99%.

4. Висновки та перспективи

У цій роботі, вибірку О-нуклеофілів, що включала спирт, фенол, карбонову кислоту, оксими, гідроксамові кислоти, N,N-диалкілгідроксиламіни, N-гідроксиїмід було досліджено в динамічній реакції утворення геміацеталів в різних органічних розчинниках.

Багато з проаналізованих сполук, наскільки нам відомо, *було досліджено в контексті ДКвХ вперше*. Серед досліджених О-нуклеофілів, *оксими і гідроксамові кислоти* представляють інтерес для подальшого вивчення.

У підсумку вже проведених досліджень, можна сформулювати наступні висновки:

1. Для всіх проаналізованих сполук співвідношення альдегід:О-нуклеофіл, необхідне для отримання хороших виходів, було досить високим.
2. Виходи оксим-геміацеталів значно перевищують вихід спиртових геміацеталів в однакових умовах. Природа оксиму не має великого впливу на реакцію, але електрофільність альдегіду є важливим фактором.
3. Оксим-геміацеталі, в принципі, можна виділити як індивідуальні речовини. Це показує перспективу їх використання для розробки динамічних матеріалів.
4. Для оксимів спостерігався значний температурний ефект: при зниженні температури вдалося отримати кількісний вихід оксим-геміацеталів. Пізніше цей ефект може бути досліджений для розробки ДКвБ, що реагують на температуру, або динамічних полімерів.
5. Координація йонів металів не може бути використана для збільшення виходів оксим-геміацеталів, але може бути додатково досліджена з геміацеталами, утвореними з гідроксамових кислот.
6. Природа розчинника має значний вплив на реакцію. Загалом, більш висока полярність середовища негативно впливає на утворення геміацеталів, хоча кореляція не є абсолютною.

5. Подяки

Я хочу висловити подяку професору Жан-Марі Лену за дозвіл провести дослідження для цієї роботи в його лабораторії. Також я хотіла б висловити глибоку вдячність к.х.н. Осипенку Артему, що був моїм безпосереднім керівником у цьому проекті, за його допомогу та поради. Нарешті, я хотіла б подякувати доктору Сірілю Антому за його допомогу в отриманні спектрів ЯМР.

Список використаних джерел

- (1) Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- (2) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. Dynamic Covalent Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952.
- (3) Lehn, J.-M. Dynamic Combinatorial Chemistry and Virtual Combinatorial Libraries. *Chem. - Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463.
- (4) Ladame, S. Dynamic Combinatorial Chemistry: On the Road to Fulfilling the Promise. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 219–226.
- (5) Lehn, J.-M. Perspectives in Chemistry-Aspects of Adaptive Chemistry and Materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3276–3289.
- (6) Lehn, J.-M. Perspectives in Chemistry-Steps towards Complex Matter. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2836–2850.
- (7) Lehn, J.-M. Dynamers: Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 611–623.
- (8) Huang, S.; Kong, X.; Xiong, Y.; Zhang, X.; Chen, H.; Jiang, W.; Niu, Y.; Xu, W.; Ren, C. An Overview of Dynamic Covalent Bonds in Polymer Material and Their Applications. *Eur. Polym. J.* **2020**, *141*, 110094.
- (9) Cougnon, F. B. L.; Sanders, J. K. M. Evolution of Dynamic Combinatorial Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2211–2221.
- (10) Ramström, O.; Lehn, J.-M. Drug Discovery by Dynamic Combinatorial Libraries. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 26–36.
- (11) Zhang, Z. P.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Polymer Engineering Based on Reversible Covalent Chemistry: A Promising Innovative Pathway towards New Materials and New Functionalities. *Prog. Polym. Sci.* **2018**, *80*, 39–93.
- (12) Zhang, Q.; Qu, D.-H.; Feringa, B. L.; Tian, H. Disulfide-Mediated Reversible Polymerization toward Intrinsically Dynamic Smart Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2022–2033.

- (13) Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. Recent Advances in Dynamic Covalent Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634–6654.
- (14) Buchs, B.; Fieber, W.; Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M.; Herrmann, A. Stabilized Hemiacetal Complexes as Precursors for the Controlled Release of Bioactive Volatile Alcohols. *Chem. Biodivers.* **2012**, *9* (4), 689–701.
- (15) Lehn, J.-M. From Supramolecular Chemistry towards Constitutional Dynamic Chemistry and Adaptive Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151–160.
- (16) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- (17) Kulchat, S.; Chaur, M. N.; Lehn, J.-M. Kinetic Selectivity and Thermodynamic Features of Competitive Imine Formation in Dynamic Covalent Chemistry. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 11108–11118.
- (18) Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. Dynamic Imine Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003–2024.
- (19) Kalia, J.; Raines, R. T. Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523–7526.
- (20) Godoy-Alcántar, C.; Yatsimirsky, A. K.; Lehn, J.-M. Structure-Stability Correlations for Imine Formation in Aqueous Solution. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 979–985.
- (21) Casciuc, I.; Osypenko, A.; Kozibroda, B.; Horvath, D.; Marcou, G.; Bonachera, F.; Varnek, A.; Lehn, J.-M. Toward in Silico Modeling of Dynamic Combinatorial Libraries. *ACS Cent. Sci.* **2022**, DOI: 10.1021/acscentsci.2c00048.
- (22) Brachvogel, R.-C.; von Delius, M. The Dynamic Covalent Chemistry of Esters, Acetals and Orthoesters. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3662–3670.
- (23) Rowan, S. J.; Brady, P. A.; Sanders, J. K. M. Structure-Directed Synthesis under Thermodynamic Control: Macrocyclic Trimers from Cinchona Alkaloids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2143–2145.

- (24) Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M. Hemiacetals in Dynamic Covalent Chemistry: Formation, Exchange, Selection, and Modulation Processes. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8428–8432.
- (25) Fuchs, B.; Nelson, A.; Star, A.; Stoddart, J. F.; Vidal, S. Amplification of Dynamic Chiral Crown Ether Complexes During Cyclic Acetal Formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4220–4224.
- (26) Fina, N. J.; Edwards, J. O. The Alpha Effect. A Review. *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, *5*, 1–26.
- (27) Escale, R.; Jacquier, R.; Ly, B.; Petrus, F.; Verducci, J. Influence Des Substituants Sur La Tautomerie Cycle-Chaine En Serie Hydroxy-5 Isoxazoline-2. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1369–1373.
- (28) Cocivera, M.; Woo, K. W. Flow Nuclear Magnetic Resonance Study of the Addition, Cyclization, and Dehydration Steps for the Reaction of Hydroxylamine with Acetylacetone. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7366–7371.
- (29) Beck, K.; Hase, P. Zur Isomerie Der Aldoxime. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1907**, *355*, 29–57.
- (30) Wilson, A.; Gasparini, G.; Matile, S. Functional Systems with Orthogonal Dynamic Covalent Bonds. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1948–1962.
- (31) Motorina, I. A.; Sviridova, L. A.; Golubeva, G. A.; Bundel', Y. G. Synthesis of Hydroxyisoxazolidines on the Surface of Adsorbents. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 815–818.
- (32) Presenti, P.; Moiola, M.; Quadrelli, P. 5-Hydroxy- isoxazolidine: A New Synthetic Approach to a Privileged Heterocycle for Organic Synthesis. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5367–5373.
- (33) Turega, S. M.; Lorenz, C.; Sadownik, J. W.; Philp, D. Target-Driven Selection in a Dynamic Nitron Library. *Chem. Commun.* **2008**, 4076–4078.
- (34) Coşkun, N.; Aksoy, Ç. An Imidazolidin-1-Ol, Nitron and Oxadiazinane Ring-Chain-Ring Tautomeric Dynamic Combinatorial Library. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3008–3012.

- (35) Otsuka, H.; Aotani, K.; Higaki, Y.; Amamoto, Y.; Takahara, A. Thermal Reorganization and Molecular Weight Control of Dynamic Covalent Polymers Containing Alkoxyamines in Their Main Chains. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1429–1434.
- (36) Herder, M.; Lehn, J.-M. The Photodynamic Covalent Bond: Sensitized Alkoxyamines as a Tool To Shift Reaction Networks Out-of-Equilibrium Using Light Energy. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7647–7657.
- (37) Zinner, G.; Kliegel, W. Hydroxylamin-Derivate, XXVI. Über Acetale Mit N -Hydroxy- dialkylaminen. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 895–902.
- (38) Herrmann, A. Dynamic Combinatorial/Covalent Chemistry: A Tool to Read, Generate and Modulate the Bioactivity of Compounds and Compound Mixtures. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1899–1933.
- (39) Ji, Q.; El-Hamdi, N. S.; Miljanić, O. Š. Scent Transmutation: A New Way To Teach on Chemical Equilibrium, Distillation, and Dynamic Combinatorial Chemistry. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*, 830–833.
- (40) Berkovich-Berger, D.; Gabriel Lemcoff, N. Facile Acetal Dynamic Combinatorial Library. *Chem. Commun.* **2008**, 1686–1688.
- (41) Vantomme, G.; Jiang, S.; Lehn, J.-M. Adaptation in Constitutional Dynamic Libraries and Networks, Switching between Orthogonal Metalloselection and Photoselection Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9509–9518.
- (42) Saur, I.; Scopelliti, R.; Severin, K. Utilization of Self-Sorting Processes To Generate Dynamic Combinatorial Libraries with New Network Topologies. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 1058–1066.
- (43) Dumitru, F.; Legrand, Y.-M.; Petit, E.; van der Lee, A.; Barboiu, M. Self-Sorting of Metallosupramolecular DCLs via Double-Level Exchange: Amplification in Solution and Solid State Modulation. *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 11860–11865.
- (44) Boucher, D.; Madsen, J.; Caussé, N.; Pébère, N.; Ladmiral, V.; Negrell, C. Hemiacetal Ester Exchanges, Study of Reaction Conditions and Mechanistic Pathway. *Reactions* **2020**, *1*, 89–101.

(45) Li, Q.; Ma, S.; Wang, S.; Liu, Y.; Taher, M. A.; Wang, B.; Huang, K.; Xu, X.; Han, Y.; Zhu, J. Green and Facile Preparation of Readily Dual-Recyclable Thermosetting Polymers with Superior Stability Based on Asymmetric Acetal. *Macromolecules* **2020**, *53*, 1474–1485.

(46) Amorati, R.; Lucarini, M.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Astolfi, P.; Greci, L. Hydroxylamines as Oxidation Catalysts: Thermochemical and Kinetic Studies. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1747–1754.

(47) D'Adamio, G.; Parmeggiani, C.; Goti, A.; Cardona, F. Gold Supported on Silica Catalyzes the Aerobic Oxidation of N, N -Disubstituted Hydroxylamines to Nitrones. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6541–6546.

(48) Saladino, R.; Neri, V.; Cardona, F.; Goti, A. Oxidation Of N,N-Disubstituted Hydroxylamines to Nitrones with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Polymer-Supported Methylrhenium Trioxide Systems. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 639–647.

(49) Leardi, R. Experimental Design in Chemistry: A Tutorial. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *652*, 161–172.

Додаток 1. Таблиці

Таблиця S1. Виходи (%) відповідних продуктів реакції між різними O-нуклеофілами та A у співвідношенні A: O-нуклеофіл 1:8 у CDCl₃.

Т, К	O-нуклеофіл								
	1	2	5	7	8	9	10	11	12
298	29	0*	32	0	0	57	50	56	59
293	34	0	34	0	0	62	56	61	65
283	44	0	35	0	0	73	68	70	76
273	53	0	37	0	0	81	75	79	84
263	59	0	36	0	0	88	82	85	90
253	64	0	36	0	0	92	88	90	95
243	67	0	36	0	0	99	99	92	99
238	69	0	36	0	0	99	99	94	99
298	29	0	35	0	0	56	50	56	60

* Вихід 0% означає: нижче межі виявлення даним методом

Таблиця S2. Виходи (%) геміацеталю та 5-нітропіколоїнової кислоти отримані в реакції між 14 та A в різних мольних співвідношеннях у CDCl₃

Співвідношення A:14	2:1		1:1		1:2	
	Вихід, %					
Т, К	геміацеталь	кислота	геміацеталь	кислота	геміацеталь	кислота
298	1	9	5	16	13	35
293	3	10	8	15	12	39
283	6	9	12	15	18	37
273	9	9	17	15	25	36
263	12	9	22	15	32	35
253	15	9	27	15	38	35
243	17	9	31	15	45	35
238	18	8	32	15	49	32
298	1	9	6	15	12	35

Таблиця S3. Виходи (%) геміацеталу утвореного із А та І в мольному співвідношенні 1:8 у різних розчинниках

T, K	CDCl₃	DCM-d2
298	29	25
293	34	27
283	44	30
273	53	32
263	59	34
253	64	35
243	67	36

Таблиця S4. Виходи (%) геміацеталу утвореного із А та 9 в мольному співвідношенні 1:8 у різних розчинниках

T, K	CDCl₃	DCM-d2	ACN-d3	Toluene-d8
298	57	43	19	41
293	62	47	22	45
283	73	58	30	56
273	81	68	39	67
263	88	78	48	76
253	92	85	58	84
243	99	90	68	88

Таблиця S5. Виходи (%) геміацеталю утвореного із A та 10 в мольному співвідношенні 1:8 у різних розчинниках

T, K	CDCl₃	ACN-d₃
298	50	15
293	56	16
283	68	21
273	75	26
263	82	30
253	88	34
243	99	36

Таблиця S6. Виходи (%) геміацеталю утвореного із A та 11 в мольному співвідношенні 1:8 у різних розчинниках

T, K	CDCl₃	ACN-d₃
298	56	28
293	61	32
283	70	42
273	79	51
263	85	58
253	90	62
243	92	65

Таблиця S7. Виходи (%) геміацеталю утвореного із А та 9 в різних мольних співвідношеннях, при різних вихідних концентраціях та температурах у CDCl₃

Т, К	Співвідношення А:9		
	1:1	1:2	1:4
298	37	38	46
283	48	52	64
273	53	63	75
258	61	76	88
243	68	87	94
228	73	92	99+
213	77	87	99+

Таблиця S8. Виходи (%) геміацеталю утвореного із А та 5 в мольному співвідношенні 1:8 у різних розчинниках

Т, К	CDCl ₃	DCM-d ₂	ACN-d ₃	Toluene-d ₈
298	32	29	20	41
293	34	30	21	43
283	35	32	31	45
273	37	33	39	45
263	36	33	45	46
253	36	32	n.a. [#]	45
243	36	32	49	45

[#] Спектр було записано з поганим шумуванням