



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Ivan Lisjak

Student 1. godine Poslijediplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

DINAMIČNI MATERIJALI TEMELJENI NA ACILHIDRAZONIMA

D. Ramimoghadam, D. J. Eyckens, R. A. Evans, G. Moad, S. Holmes, R. Simons, Towards Sustainable Materials: A Review of Acylhydrazone Chemistry for Reversible Polymers
Chemistry – A European Journal **30** 2024 e202401728

Seminarski rad

Zagreb, 2025.

Sadržaj

SAŽETAK	3
1. UVOD	4
2. PRIKAZ ODABRANE TEME	5
2.1. Dinamične kovalentne veze	5
2.1.1. <i>Hidrazonske veze</i>	6
2.2. Primjena dinamičnih kovalentnih veza.....	8
2.2.1. <i>Biološka i biomedicinska primjena.....</i>	8
2.2.2. <i>Gelovi.....</i>	10
2.2.3. <i>Reciklabilni polimeri</i>	14
3. ZAKLJUČAK	17
4. LITERATURNI IZVORI	18

Sažetak

S obzirom na veliku potražnju za novim funkcionalnim materijalima koji imaju sposobnost prilagodbe istražena je upotreba dinamičkih kovalentnih veza u različitim granama znanosti. One su pri određenim uvjetima stabilne dok pri drugim uvjetima reverzibilno pucaju zbog čega imaju veliki potencijal za korištenje u prilagodljivim materijalima te potencijalno olakšavaju recikliranje takvih materijala.

Hidrazonska veza, koja je stabilna u neutralnom i bazičnom mediju, a podložna hidrolizi u kiselom, pokazala se kao koristan motiv u supramolekulskim i polimernim prilagodljivim materijalima. Pokazano je da ima široku primjenu, između ostalog u biomedicini (za ciljanu dostavu i otpuštanje lijekova), kemiji gelova (sposobnost samozacjeljivanja materijala) te za dobivanje polimera s dobrim mehaničkim svojstvima koje je ujedno lako moguće reciklirati.

1. Uvod

U današnjem svijetu proizvodnja plastike daleko premašuje trenutnu sposobnost recikliranja otpada. Utjecaj plastičnog otpada, od proizvoda široke potrošnje do industrija poput automobilske, postaje sve očigledniji. Zbog toga se sve više fokusira na održivije metode obrade plastičnog otpada te na proizvodnju novih materijala. Međutim, stvaranje novih materijala sa svojstvima sličnima plastici, a koji su istovremeno i ekološki prihvatljiviji, je vrlo izazovno. Svojstva koja plastične materijale čine korisnima, poput dugovječnosti, također otežavaju njezinu reciklažu i razgradnju. Unatoč različitim pristupima u ovom području, svima je zajednički cilj smanjenje negativnog utjecaja plastičnog otpada na okoliš.

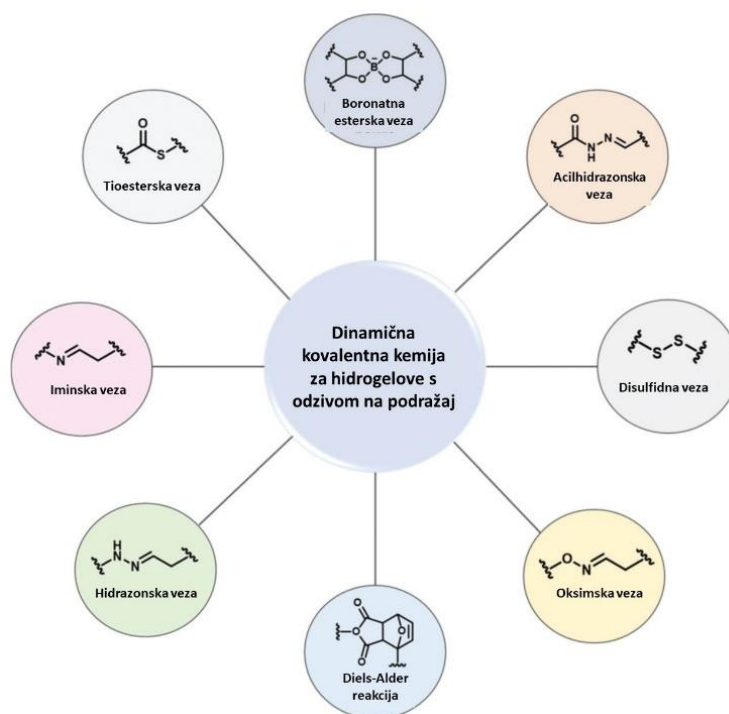
Postoji nekoliko pristupa za proizvodnju održivijih materijala, uključujući modifikaciju prirodnih materijala da bi se stvorile "zelenije" alternative trenutnim materijalima ili dizajniranje polimera s razgradivim dijelovima u okosnici. Jedan od pristupa je upotreba dinamičnih kovalentnih veza (*dynamic covalent bond*, DCB) koje omogućuju razgradnju pod utjecajem određenih podražaja, a u nekim slučajevima mogu materijalu dati i svojstvo samozacjeljivanja.

Adaptivne kovalentne mreže (CAN, *covalent adaptive network*) su polimeri s reverzibilnim kovalentnim vezama koji uslijed podražaja mijenjaju struktura i kemijska svojstva. Glavna prednost CAN-ova je ta što imaju svojstva duromernih materijala dok nisu pod utjecajem podražaja, a po izlaganju podražaju moguće ih je ponovo obraditi ili reciklirati što ih čini zanimljivom opcijom za održive materijale. ¹

2. Prikaz odabrane teme

2.1. Dinamične kovalentne veze

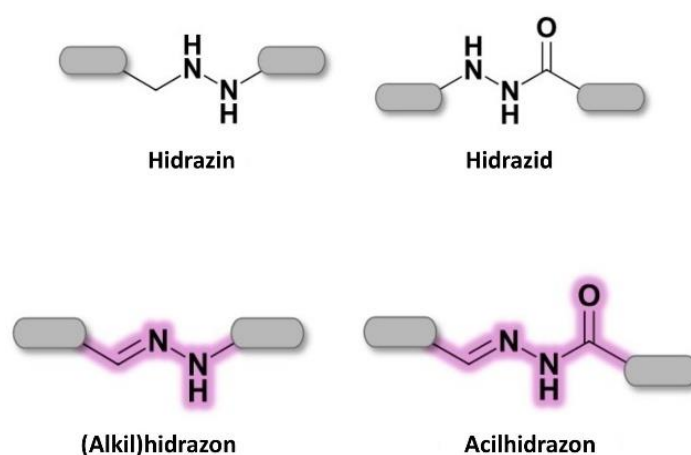
Jedna od mogućnosti kako kovalentno vezane mreže učiniti adaptivnima je upotrebom kovalentnih veza koje su pri jednim uvjetima stabilne dok su pri drugim uvjetima podložne pucanju ili reakcijama izmjene supstituenata bez nastajanja drugih nusprodukata. Kao podražaj koji potiče promjenu može se upotrijebiti, primjerice, toplina, svjetlost, dodatak otapala ili promjena pH. Takve se veze nazivaju dinamične kovalentne veze te se sve češće koriste u kemiji polimera. Česte dinamične kovalentne veze su esterske, disulfidne, alkenске (kao reaktant u Diels-Aldеровој реакцији), iminske te hidrazonske (slika 1). U ovom radu fokus je na hidrazonskim vezama.^{1,2}



Slika 1. Često korištene dinamične kovalentne veze ²

2.1.1. Hidrazonske veze

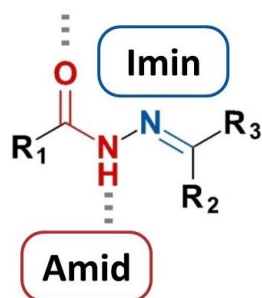
Analogno reakciji nastajanja imina, hidrazonska funkcijska skupina nastaje kondenzacijom amino skupine s aldehidom ili ketonom. Međutim, za razliku od imina gdje je jedan reaktant alkil-amin, u slučaju hidrazona reaktant je (supstituirani) hidrazin. Ovisno o vrsti supstituenta razlikujemo hidrazine u kojima je supstituent alkilna skupina i hidrazide u kojima je supstituent acilna skupina te na temelju toga razlikujemo alkil- i acilhidrazone (slika 2).



Slika 2. Derivati hidrazinske funkcijske skupine ¹

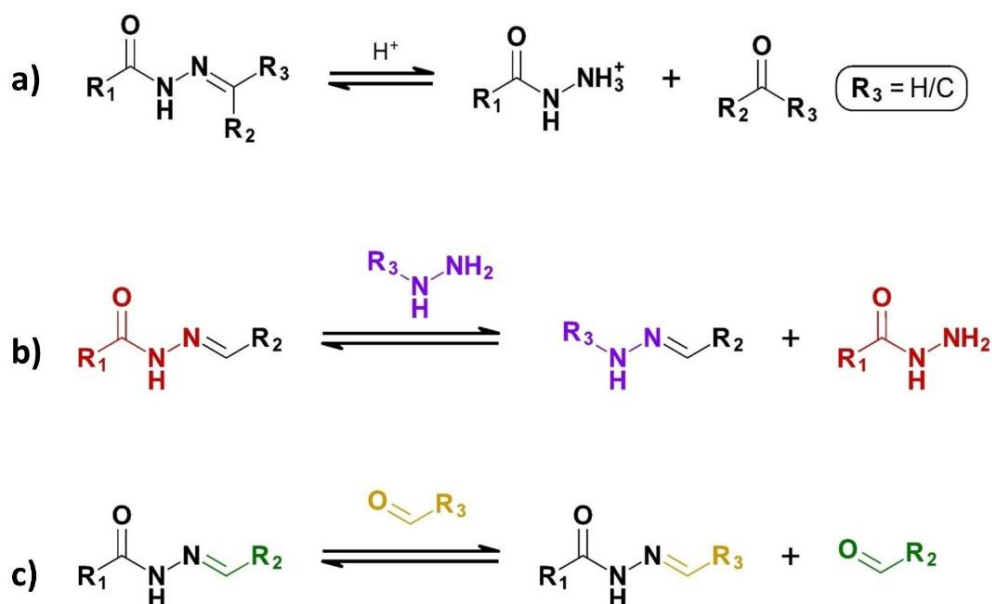
Najčešći način sinteze acilhidrazida kao prekursora za acilhidrazone je iz odgovarajućeg metilnog ili etilnog estera uz dodatak hidrazin-hidrata. Reakcija se uglavnom provodi u etanolu uz refluks otapala. Alkil-hidrazini mogu se dobiti redukcijom karbonilne skupine acilhidrazida ili S_N2 reakcijom hidrazin hidrata s alkil-halogenidom. Kod sinteze supstitucijom, hidrazin-hidrat dodaje se u velikom suvišku da bi se smanjio nastanak polialkiliranih vrsta. Osim navedenih, moguće su i druge metode sinteze alkil-hidrazina.³

Acilhidrazoni u strukturi imaju iminsku funkcijsku skupinu koja omogućuje reverzibilnost veze te amidnu skupinu koja omogućuje stvaranje vodikovih veza (slika 3). Iako su hidrazoni općenito stabilniji od odgovarajućih imina, hidrazonska veza je svejedno podložna hidrolizi u kiselom mediju (pH < 4) dok je stabilna u neutralnim i bazičnim uvjetima (slika 4 a). Stoga se u kontekstu dinamične kovalentne kemije promjena pH nameće kao jedan od podražaja za promjenu svojstava materijala koji sadrže hidrazonske veze. Osim hidrolize moguća je reakcija zamjene obiju komponenata hidrazona dodatkom drugog hidrazina/hidrazida ili aldehida/ketona (slika 4b, 4c).^{1,2}



Slika 3. Funkcijske skupine koje čine acilhidrazonsku skupinu, sivom bojom označene su potencijalna mjesta gdje mogu nastati vodikove veze ¹

Kad se umjesto monohidrazida koristi dihidrazid, a umjesto monokarbonilnog spoja dikarbonilni, dolazi do reakcije uzastopne kondenzacije pri čemu nastaju polimerne strukture s dinamičnim kovalentnim vezama, tj. dinamični kovalentni polimeri. Kao i svi hidrazoni podložni su reakcijama hidrolize te izmjene komponenata.



Slika 4. a) Reverzibilnost acilhidrazonske veze u kiselom mediju;
b) Reakcija izmjene između acilhidrazona i spoja s hidrazinskom skupinom;
c) Reakcija izmjene između acilhidrazona i aldehida¹

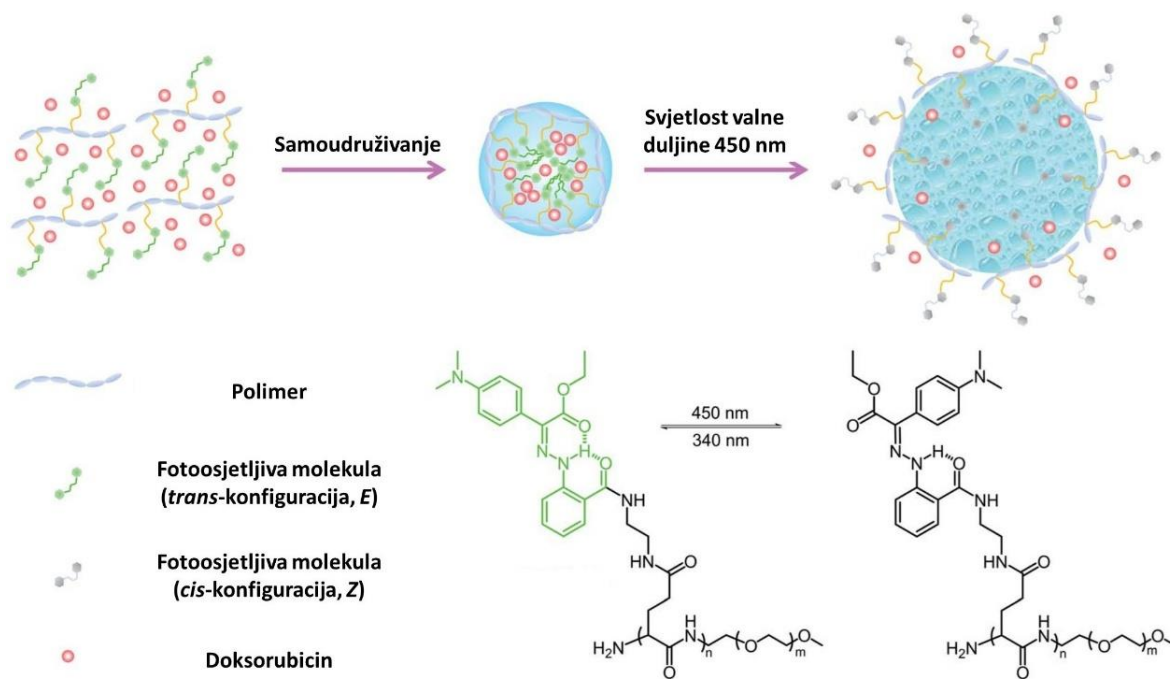
2.2. Primjena dinamičnih kovalentnih veza

Nakon otkrića hidrazonske veze te njezine reverzibilnosti počela su istraživanja o njenoj primjeni. Većina istraživanja bavila se primjenom u biomedicinskom području kao što je dostava lijekova i farmakologija. Osim toga, istraživana su i svojstva dinamičnih polimera kao i njihov potencijal za upotrebu u ekološki prihvatljivijim materijalima. Hidrazonske veze koriste se su u širokom spektru materijala kao što su pametni materijali, samozacjeljujući gelovi te polimeri koje je moguće prerađivati i reciklirati.

2.2.1. Biološka i biomedicinska primjena

S obzirom da stabilnost hidrazonske veze ovisi o pH, istražen je potencijal takvih molekula kao sredstva za dostavu lijeka do oboljelog tkiva. Jedan od mehanizama dostave je pohrana lijeka u strukture čiji građevni blokovi sadrže hidrazonske veze. U jednom istraživanju pokazano je da su micele u kojima je enkapsuliran antitumorski lijek stabilne pri fiziološkim uvjetima, a razgrađuju se pri nižem pH (4 – 5) koji je prisutan u tumorskom tkivu.⁴ Druga je opcija vezanje lijeka hidrazonskom vezom na nosač (npr. nanočestice, polimeri). Uslijed sniženog pH u ciljanom tkivu dolazi do pucanja veze i otpuštanja lijeka s nosača.¹

Osim promjene pH istraženo je i svjetlo kao podražaj. Na polimer je vezana fluorescentna molekula koja sadrži hidrazonski fragment te je pokazano da uslijed apsorpcije svjetlosti valne duljine 450 nm dolazi do Z → E izomerizacije C=N veze. Sintetizirani polimer samoudružuje se u vodenom mediju te tvori nanočestice prosječne veličine 90 nm u koje je moguće enkapsulirati lijek doksorubicin. Apsorpcija svjetla dovodi do izomerizacije C=N veze čime veličina čestica značajno raste te dolazi do raspada supramolekulske strukture i posljedično do otpuštanja lijeka (slika 5).⁵



Slika 5. Raspad nanočestica uslijed fotoizomerizacije građevne jedinice⁵

2.2.2. Gelovi

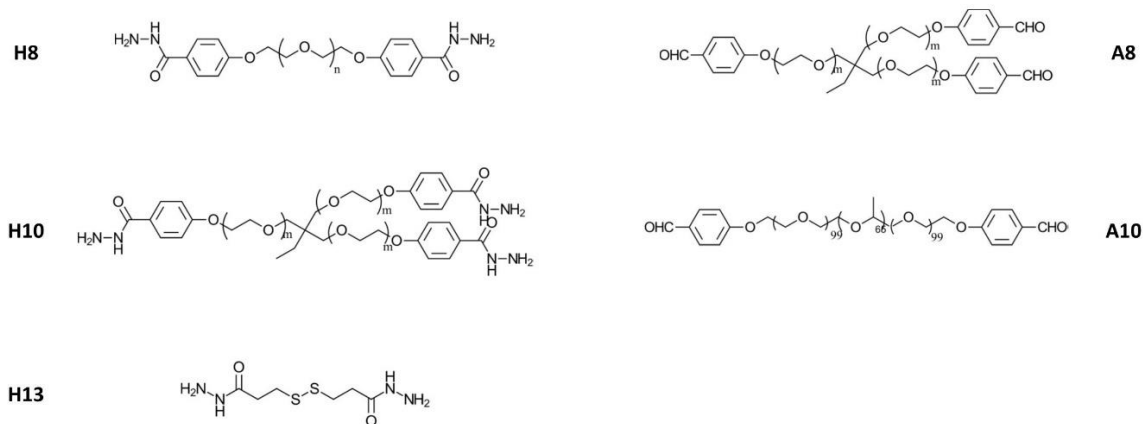
Hidrogelovi su trodimenzijske mreže nastale unakrsnim povezivanjem (crosslinking) hidrofilnih (makro)molekula koje mogu apsorbirati i zadržavati veliku količinu vode. Koriste se kao razni biomaterijali, adsorbensi, senzori i slično. Po podrijetlu polimera koji grade gelove dijele se na prirodne i sintetske. Prirodni polimeri uključuju razne polisaharide (hijaluronska kiselina, alginat, heparin) i polipeptide (želatina, kolagen) prirodnog podrijetla. Oni najčešće tvore fizičke gelove, tj. u njima su polimerni lanci unakrsno povezani nekovalentnim interakcijama kao što su ionske interakcije, vodikove veze, hidrofobne interakcije i interakcije domaćin-gost. One su reverzibilne i na njih mogu utjecati razne promjene kao što su pH, temperatura i naprezanje materijala. Sintetički gelovi, s druge strane, koriste kemijske veze za unakrsno povezivanje molekula što im daje bolja mehanička svojstva.

Ako se u povezivanju koriste dinamične kovalentne veze, gelovi mogu mijenjati strukturu kao odgovor na podražaj dok se inače ponašaju kao klasični kovalentno vezani polimeri. Često se koriste boronatna esterska, disulfidna, iminska, hidrazonska i oksimska veza. Dinamične veze se u kontekstu gelova najčešće koriste za dobivanje samozacjeljujućih materijala, tj. materijala koji mogu popravljati nastala oštećenja bez podražaja ili do popravka dolazi reakcijom na neki od navedenih vanjskih podražaja.²

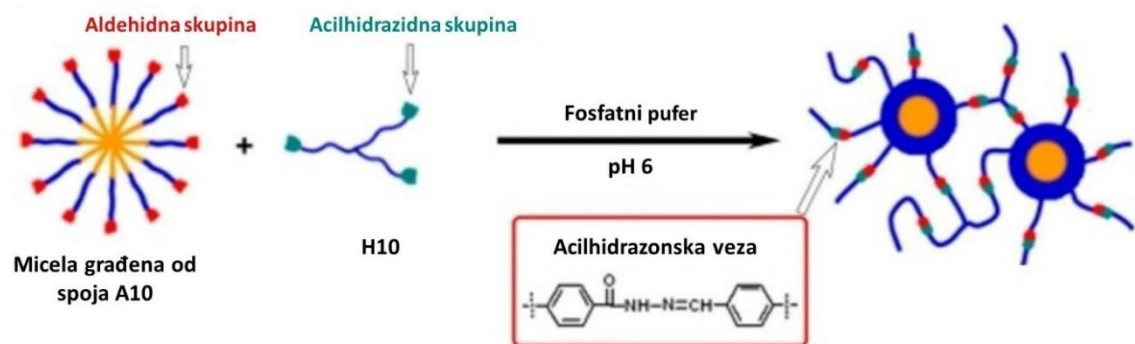
Prvi reverzibilni gel temeljen na acilhidrazonskim vezama otkrila je 2010. grupa G. Denga. Taj je gel dobiven kondenzacijom poli(etilen oksida) koji na krajevima ima hidrazidne skupine (**H8**) s aromatskim trialdehidom (**A8**) (slika 6). U bazičnim uvjetima nalazio se u formi gela dok je snižavanjem pH pomoću konc. HCl (na 3 – 4) došlo do faznog prijelaza u sol te nazad u gel dodatkom ekvimolarne količine trietilamina. Također je pokazao svojstvo samozacjeljivanja na način da su se dva odrezana komada gela spontano ponovno povezala nakon što su proveli 7 sati u kontaktu, i to bez vanjskih podražaja. Naknadno je pokazano da nakon 24 sata samozacjeljivanja pri sobnoj temperaturi gel ima ista mehanička svojstva kao i prije rezanja. Vrijeme zacjeljivanja se smanjilo kad je dodana kiselina koja katalizira reakciju nastanka i izmjene acilhidrazona.⁶

U slučaju da se u gel ugrade dva tipa dinamičnih veza moguće je dobiti odziv na dva podražaja. Tako je Dengova grupa razvila hidrogel koji sadrži acilhidrazonsku i disulfidnu vezu (**H13** i **A8**, slika 6) što mu daje mogućnost reverzibilnog sol-gel prijelaza pri promjeni pH ili redoks reakcijom. Gel je pokazao mogućnost zacjeljivanja u kiselim (izmjena acilhidrazona) i u bazičnim uvjetima (izmjena disulfida) te pri neutralnom pH uz dodatak anilina kao katalizatora.⁷

Dobiveni gelovi su, međutim, imali relativno loša mehanička svojstva. Stoga je grupa umjesto diskretnih molekula odlučila koristiti micele građene od spoja PF127 kojem su na krajeve vezane aldehidne skupine (**A10**, slika 6). Micele su unakrsno povezane pomoću tris-hidrazidnog spoja (**H10**, slika 6) čime je dobiven dinamični hidrogel (slika 7). Hidrogel je pripravljen pri različitim koncentracijama polimera i različitim vrijednostima pH, a onaj dobiven pri koncentraciji polimera od 15wt% te pri pH=6 imao je izvrsna mehanička svojstva (rastezljivost, čvrstoću i žilavost) i prije i nakon zacjeljivanja. Pokazano je da brzina deformacije utječe na izdržljivost materijala što je inače karakteristika fizičkih gelova (unakrsno povezanih nekovalentnim interakcijama). Uslijed korištenja acilhidrazonskih veznih skupina može doći do stvaranja vodikovih veza preko amidnih i karboksilnih skupina (slika 3) što je u skladu s opaženim rezultatima.⁸



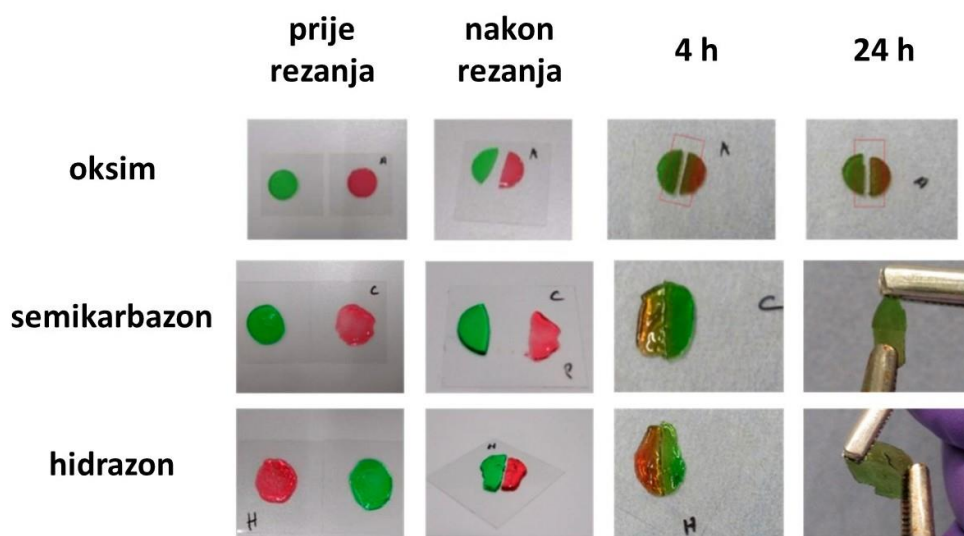
Slika 6. Spojevi korišteni u radovima grupe G. Denga¹



Slika 7. Struktura hidrogela građenog od unakrsno povezanih micela⁸

Ovisno o vrsti unakrsne poveznice gelovi mogu pokazivati različita svojstva. Tako je, primjerice, grupa M. Bakera ispitivala svojstva triju gelova s oksimskom, semikarbazonskom i hidrazonskom veznom skupinom. Korišteni polimer bio je oksidirani alginat koji sadrži određeni postotak aldehidnih skupina dobivenih oksidacijom hidroksilnih skupina alginata te su na njemu provedene reakcije unakrsnog povezivanja s tri reaktanta: dihidroksilaminom, disemikarbazidom i dihidrazidom.

Prvo je pokazano da brzina nastajanja gelova ovisi o veznoj skupini na način da gel s oksimskom vezom nastaje najbrže (≈ 10 min), zatim onaj sa semikarbazonskom (≈ 15 min), a najsporije onaj s hidrazonskom vezom (≈ 45 min). Što se tiče mehaničkih svojstava, trend je isti: oksimski gel je najkrući, zatim semikarbazonski pa hidrazonski. Zanimljivo, za razliku od preostala dva, gel s oksimskom poveznicom nije pokazao sposobnost samozacjeljivanja ni nakon 24 sata pri sobnoj temperaturi i neutralnom pH. To se može pripisati većoj stabilnosti oksimske veze u odnosu na semikarbazonsku i hidrazonsku, tj. brzina nastajanja veza i izmjene komponenata je pri uvjetima ispitivanja premala da bi došlo do zacjeljivanja materijala.⁹



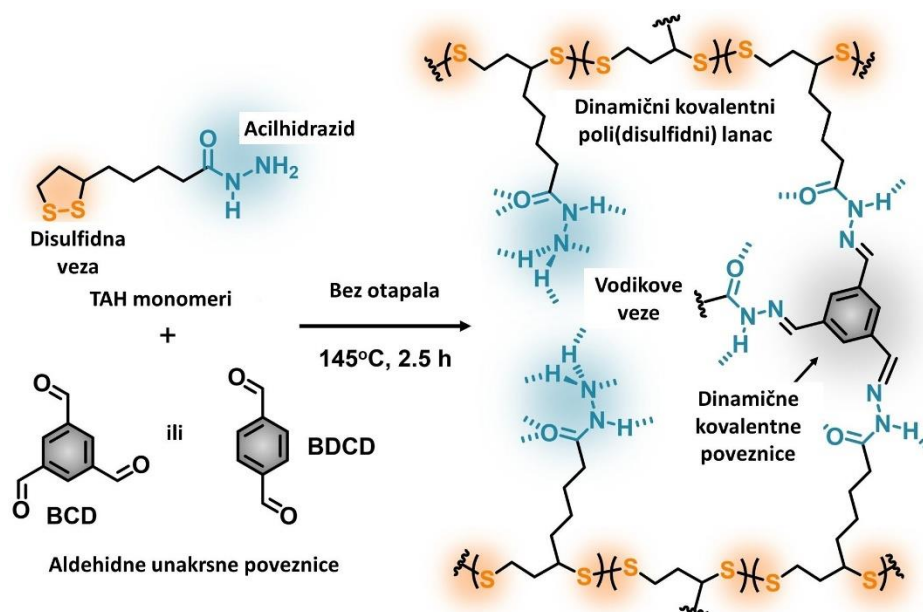
Slika 8. Makroskopski promatrano samozacjeljivanje gelova s različitim poveznicama⁹

2.2.3. Reciklabilni polimeri

Uslijed sve šire upotrebe plastike koja dovodi do veće količine plastičnog otpada dolazi do problema s njegovim nakupljanjem u okolišu. S obzirom da su plastični materijali općenito kemijski otporni, vrijeme potrebno za njihovu spontanu razgradnju u prirodi je vrlo dugo. Iz tog razloga radi se na razvoju novih materijala koji bi bili jednako izdržljivi, a da ih je istovremeno moguće lakše razgraditi i reciklirati.

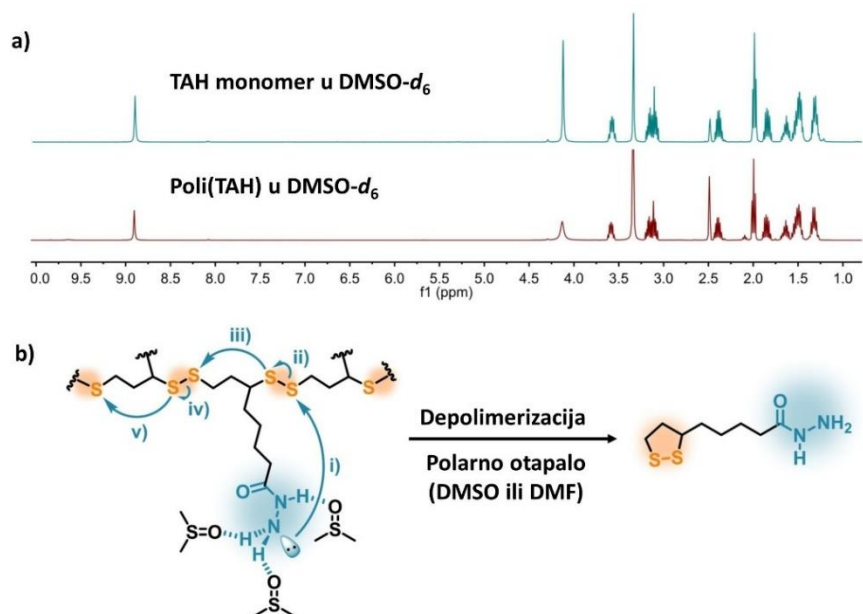
Grupa vođena B. Feringom istražila je polimerni materijal koji bi bilo moguće kemijski depolimerizirati te dobivene monomere ponovno iskoristiti. Korišten je polimer temeljen na lipoičnoj kiselini (*thioctic acid*, TA) u kojem su monomeri povezani disulfidnom vezom. Ako se polimerni lanci unakrsno povežu nekovalentnim interakcijama dobiveni materijali imaju dinamična svojstva kao što su samozacjeljivanje, odziv na podražaje i mogućnost ponovne obrade. Međutim, zbog slabosti nekovalentnih interakcija takvi materijali su rijetko robusni i izdržljivi. Polimer temeljen na TA u kojem su karboksilne skupine prevedene u acilhidrazidne (TAH, *thioctic acid hydrazide*) unakrsno je povezan vodikovim vezama (slika 3) te je relativno krut. Međutim, osjetljiv je na povišenu temperaturu te iznad 40 °C mekša zbog čega je njegova primjena ograničena. S druge strane, klasične kovalentne unakrsne poveznice materijalu daju željenu robusnost, ali su rijetko reverzibilne. Iz tog razloga ispitano je korištenje dinamičnih kovalentnih veza kao poveznica među polimernim lancima.¹⁰

S obzirom na već ispitana svojstva TAH polimera, za unakrsno vezanje odabrana je acilhidrazonska veza te je kao poveznica dodana molekula koja sadrži aldehidne skupine, benzen-1,3,5-trikarbaldehid (BCD), u molarnim postocima od 1 do 10 %. Sinteza je provedena *one pot* metodom u talini bez prisutnosti otapala, iz TAH monomera i BCD, a hlađenjem reakcijske smjese na sobnu temperaturu nastaje žuti prozirni materijal. IR spektroskopijom dokazano je da je nastala acilhidrazonska veza te da amidne skupine sudjeluju u vodikovim vezama. Dobiveni materijal je amorfan i netopljiv u većini organskih otapala, a temperatura raspada je viša nego u slučaju čistog TAH polimera čime je potvrđen nastanak acilhidrazonskih poveznica između lanaca. Novi polimer, a pogotovo onaj s 2 % BCD u strukturi, ima znatno bolja mehanička svojstva od čistog TAH polimera bez primjetnog gubitka rastezljivosti. Pretpostavlja se da je razlog tome kombinacija dviju vrsta unakrsnog povezivanja: vodikovim i hidrazonskim vezama.¹⁰



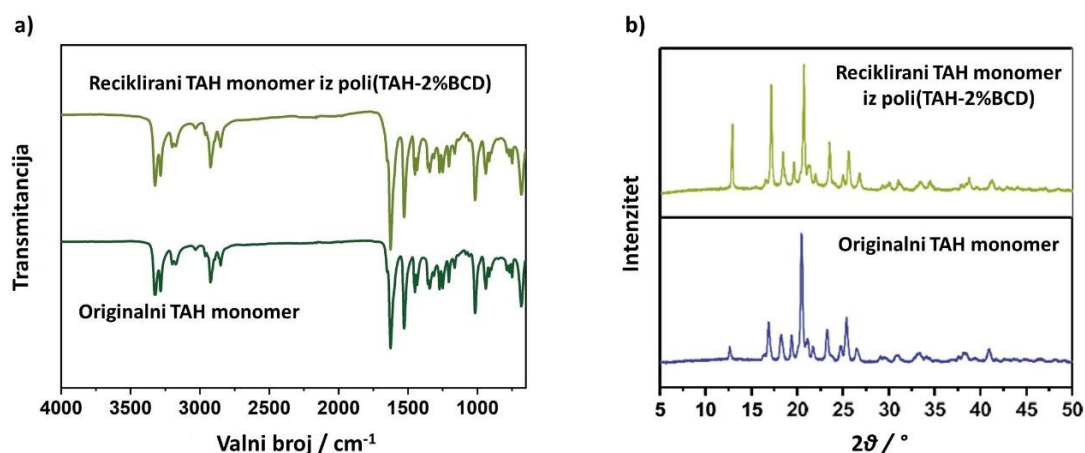
Slika 9. Sinteza i struktura TAH polimera s acilhidrazonskim unakrsnim poveznicama¹⁰

Primjećeno je da TAH polimer (bez BCD) spontano depolimerizira u polarnim otapalima kao što su DMF i DMSO (slika 10 a). Ispitana je uloga acilhidrazidnih skupina u tom procesu na način da je polimeru dodan zakiseljeni DMSO uslijed čega se amino skupina protonira te joj se smanjuje nukleofilnost. Umjesto otapanja, polimer je nabubrio, a prisutnost monomera nije detektirana čime je potvrđeno da amino skupina acilhidrazida katalizira depolimerizaciju. Predloženi mehanizam prikazan je na slici 10 b. Nakon depolimerizacije iz otopine je u iskorištenju od 78 % izolirana praškasta krutina koja po svim analizama odgovara nepromijenjenom TAH monomeru.¹⁰



Slika 10. a) Usporedba ^1H NMR spektara TAH monomera i TAH polimera u $\text{DMSO-}d_6$
 b) Predloženi mehanizam depolimerizacije poli(TAH) u polarnom organskom otapalu¹⁰

Isti je postupak ponovljen za TAH-2%BCD polimer, ali je dobiveno niže iskorištenje (49 %). Modelnom reakcijom pokazano je da dodatak hidroksilamina u suvišku praktički potpuno istisne acilhidrazid iz modelnog spoja reakcijom izmjene (slika 4b). Stoga je TAH-2%BCD polimeru dodan hidrazin uz katalitičku količinu TFA u DMSO te je izoliran početni monomer u iskorištenju od 66 %. Monomer također prema svim analizama (IR, PXRD, DSC) odgovara originalnom spoju (slika 11) te ga je moguće ponovno koristiti za sintezu polimera koji pokazuje slična mehanička svojstva kao i prije recikliranja.¹⁰



Slika 11. a) Usporedba IR spektara originalnog i recikliranog TAH monomera
 b) Usporedba difraktograma praha originalnog i recikliranog TAH monomera¹⁰

3. Zaključak

Dinamične kovalentne veze su one koje pri jednim uvjetima nastaju a pri drugima pucaju bez nastajanja nusprodukata te je njihovo nastajanje i pucaње reverzibilno. Često se koriste dinamične veze temeljene na dvostrukoj vezi $C=N$ kao što su iminska, hidrazonska i oksimska veza. Sve tri su u nekoj mjeri labilne u kiselim uvjetima, a stabilne u neutralnim i bazičnim. Acilhidrazonska veza posebno je zanimljiva jer uz dinamični karakter same veze ta funkcijska skupina može biti i donor i akceptor vodikove veze.

Ima široku primjenu u raznim područjima znanosti, od biomedicine do kemije materijala. S obzirom na labilnost acilhidrazonske veze u kiseloj vodenoj otopini, u biomedicini se često koristi za neki oblik ciljane dostave lijeka te potom njegovog otpuštanja. To se može postići, primjerice, enkapsulacijom lijeka u micele građene od hidrazona ili vezanjem samog lijeka hidrazonskom vezom na nosač s kojeg se otpušta dolaskom u područje nižeg pH kakvo obično vlada u tumorskim stanicama. $C=N$ veza je podložna i fotoizomerizaciji što je također istraženo kao mehanizam otpuštanja lijeka iz polimera na ciljanom mjestu.

Hidrazonska veza može biti vrlo korisna u kemiji (hidro)gelova jer njen reverzibilni karakter materijalima često daje mogućnost samozacjeljivanja te je pokazano da neki zacijeljeni gelovi imaju ista ili vrlo slična mehanička svojstva kao i početni neoštećeni materijal. Osim toga, ugradnjom još jedne dinamične kovalentne veze, npr. disulfidne, omogućuje se odziv materijala na još jedan podražaj, u ovom slučaju prisutnost oksidansa ili reducensa. Na mehanička svojstva gelova s acilhidrazonskim unakrsnim poveznicama utječe i već spomenuta sposobnost stvaranja vodikovih veza.

U kontekstu reciklabilnih polimera pokazano je da TAH polimer i njegova modifikacija s unakrsnim acilhidrazonskim poveznicama spontano depolimeriziraju u polarnim organskim otapalima. U oba slučaja dobivene je monomere moguće izolirati te oni odgovaraju početnim TAH monomerima. Također, polimer građen od recikliranih TAH monomera pokazuje mehanička svojstva slična originalnom nerekiclriranom polimeru.

U budućim istraživanjima naglasak bi trebao biti na *upscalingu* procesa, boljem očuvanju mehaničkih svojstava zacijeljenih i recikliranih materijala, većoj reciklabilnosti polimera te zelenijim metodama sinteze i razgradnje materijala, primjerice korištenjem početnih spojeva iz biomase i izbjegavanjem štetnih kemikalija u samom procesu.

4. LITERATURNI IZVORI

- (1) Ramimoghadam, D.; Eyckens, D. J.; Evans, R. A.; Moad, G.; Holmes, S.; Simons, R. Towards Sustainable Materials: A Review of Acylhydrazone Chemistry for Reversible Polymers. *Chemistry A European J* **2024**, *30* (49), e202401728. <https://doi.org/10.1002/chem.202401728>.
- (2) Perera, M. M.; Ayres, N. Dynamic Covalent Bonds in Self-Healing, Shape Memory, and Controllable Stiffness Hydrogels. *Polym. Chem.* **2020**, *11* (8), 1410–1423. <https://doi.org/10.1039/C9PY01694E>.
- (3) Ragnarsson, U. Synthetic Methodology for Alkyl Substituted Hydrazines. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30* (4), 205–213. <https://doi.org/10.1039/b010091a>.
- (4) Qi, P.; Wu, X.; Liu, L.; Yu, H.; Song, S. Hydrazone-Containing Triblock Copolymeric Micelles for pH-Controlled Drug Delivery. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00012>.
- (5) Guo, X.; Shao, B.; Zhou, S.; Aprahamian, I.; Chen, Z. Visualizing Intracellular Particles and Precise Control of Drug Release Using an Emissive Hydrazone Photochrome. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (11), 3016–3021. <https://doi.org/10.1039/C9SC05321B>.
- (6) Deng, G.; Tang, C.; Li, F.; Jiang, H.; Chen, Y. Covalent Cross-Linked Polymer Gels with Reversible Sol–Gel Transition and Self-Healing Properties. *Macromolecules* **2010**, *43* (3), 1191–1194. <https://doi.org/10.1021/ma9022197>.
- (7) Deng, G.; Li, F.; Yu, H.; Liu, F.; Liu, C.; Sun, W.; Jiang, H.; Chen, Y. Dynamic Hydrogels with an Environmental Adaptive Self-Healing Ability and Dual Responsive Sol–Gel Transitions. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1* (2), 275–279. <https://doi.org/10.1021/mz200195n>.
- (8) Wang, P.; Deng, G.; Zhou, L.; Li, Z.; Chen, Y. Ultrastretchable, Self-Healable Hydrogels Based on Dynamic Covalent Bonding and Triblock Copolymer Micellization. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6* (8), 881–886. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00519>.
- (9) Hafeez, S.; Ooi, H. W.; Morgan, F. L. C.; Mota, C.; Dettin, M.; Van Blitterswijk, C.; Moroni, L.; Baker, M. B. Viscoelastic Oxidized Alginates with Reversible Imine Type Crosslinks: Self-Healing, Injectable, and Bioprintable Hydrogels. *Gels* **2018**, *4* (4), 85. <https://doi.org/10.3390/gels4040085>.
- (10) Deng, Y.; Zhang, Q.; Qu, D.; Tian, H.; Feringa, B. L. A Chemically Recyclable Crosslinked Polymer Network Enabled by Orthogonal Dynamic Covalent Chemistry. *Angew Chem Int Ed* **2022**, *61* (39), e202209100. <https://doi.org/10.1002/anie.202209100>.