

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.11.071>

УДК 547.787.23

Д.О. Мержиєвський¹, О.В. Шабликін¹,
О.В. Шабликіна^{1,2}, Н.М. Шевченко², В.С. Броварець¹

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: daniilmer19@gmail.com

Двостадійний трикомпонентний синтез 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)- бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрилу

Представлено членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

Досліджено можливості застосування 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу (ADAN) для побудови макроциклічних структур — циклофанів із двома оксазольними фрагментами. З цією метою у класичному для ADAN перетворенні на 5-аміно-4-ціанооксазоли (послідовна обробка ADAN хлороангідридом кислоти та первинним чи вторинним аміном) було задіяно біфункціональні реагенти. Внаслідок реакції хлороангідриду о-фенілендіоцтової кислоти з 2 екв ADAN добуто сполуку із двома фрагментами акрилонітрилу — 2,2'-(1,2-фенілен)біс(N-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)ацетамід). У цій сполуці обидва залишки ADAN можуть взаємодіяти з амінами і утворювати оксазольні цикли: так, шляхом обробки надлишком диметиламіну було добуто 2,2'-(1,2-феніленбіс(метилен))біс(5-(диметиламіно)оксазол-4-карбонітрил). Цільова макроциклічна структура була отримана внаслідок взаємодії 2,2'-(1,2-фенілен)біс(N-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)ацетаміду) з бутан-1,4-діаміном, у результаті чого одночасно формуються два оксазольних цикли та аліфатичний місток, що їх з'єднує. На цій стадії було застосовано прийом, типовий для створення макроциклічних структур на основі поліфункціональних реагентів, — сильне розведення реакційної суміші (близько 0,04 М). Молекула синтезованого 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрилу має високу просторову симетрію, що підтверджується наявністю в спектрах ¹H та ¹³C ЯМР лише одного набору сигналів (зокрема, у спектрах ¹H ЯМР фрагмент бутан-1,4-діаміну в аліфатичній частині має вигляд двох триплетів); на користь утворення макроциклічної структури свідчать дані HPLC-MS, а також гомо- та гетероядерні кореляції в спектрах ЯМР.

Пропонована методика синтезу 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрилу базується на використанні простих і доступних реагентів, а сумарний вихід цільової речовини за дві стадії, починаючи із хлороангідриду о-фенілендіоцтової кислоти, становить 51 %.

Ключові слова: о-фенілендіоцтова кислота, ADAN, гетероциклізація, оксазол, макроцикл.

Цитування: Мержиєвський Д.О., Шабликін О.В., Шабликіна О.В., Шевченко Н.М., Броварець В.С. Двостадійний трикомпонентний синтез 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрилу. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 11. С. 71–77. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.11.071>

Побудова макроциклічних структур завжди була однією із нетривіальних задач для синтетичної органічної хімії. Завдяки активному розвитку цієї тематики наразі категорія макроциклів вражає кількістю різновидів – від простих карбоциклів і краунетерів до поліциклічних супрамолекулярних конструкцій [1, 2]. Особливою групою макроциклічних структур є молекули, що складаються із циклів середнього розміру, наприклад бензенових чи гетероароматичних, з'єднаних між собою у макроцикл більш чи менш гнучкими містками. Властивості таких структур визначаються не лише хімічною природою окремих елементів, але і їх взаємним розташуванням у просторі. Залежно від розміру та гнучкості з'єднувальних містків такі макроцикли можуть набувати планарного стану, як більшість порфіринів [3], циліндричної чи чашоподібної форми, як каліксарени [4], у великих циклах з гнучкими містками не виключено також вільне обертання меншого циклу [5]. Достатньо рухомі макроциклічні молекули із полярними функціональними групами можуть легко набувати різної просторової будови за рахунок комплексоутворення, зокрема, із молекулами розчинника [6], а також завдяки самоорганізації [7], що позначається як на спектральних параметрах окремих молекул, так і на характеристиках матеріалу на мікрорівні, і відкриває нові простори для подальших досліджень.

Препаративні труднощі утворення макроциклів пов'язані головним чином із конкуренцією внутрішньо- і міжмолекулярних реакцій; особливо актуальна ця проблема для молекул із великою кількістю активних функціональних груп. Ще одним чинником, який може негативно вплинути на прикінцевий вихід макроциклічного продукту, може стати багатостадійність синтезу.

У даній роботі ми описуємо спосіб побудови макроциклічної структури типу циклофану, що складається із одного бензенового та двох оксазольних циклів, з'єднаних насиченими містками. Пропонована методика синтезу базується на використанні простих і доступних реагентів і складається лише з двох стадій.

Основою розробленої синтетичної послідовності стала *o*-фенілендіоцтова кислота. Завдяки особливостям своєї будови ця молекула є досить зручним інструментом для циклізацій. Переважно для побудови макроциклів використовують дихлороангідрид цієї кислоти (сполука **1**, схема 1) як *N*- чи *O*-діацилювальний агент [8–10].

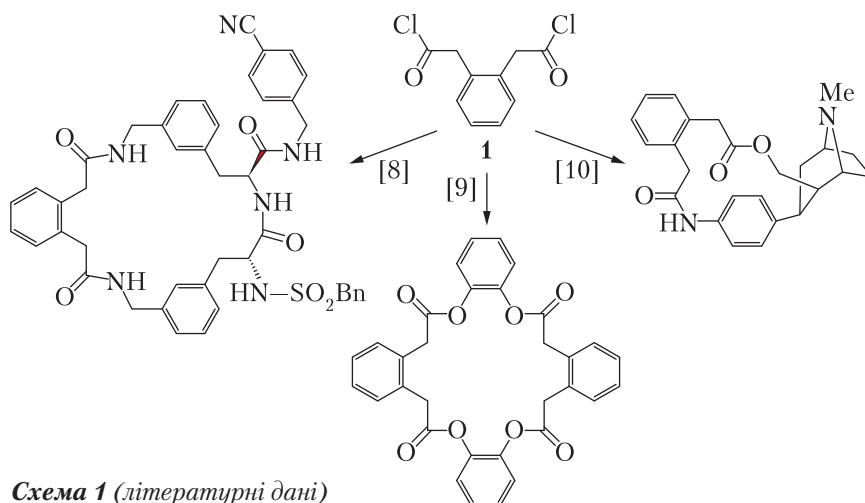
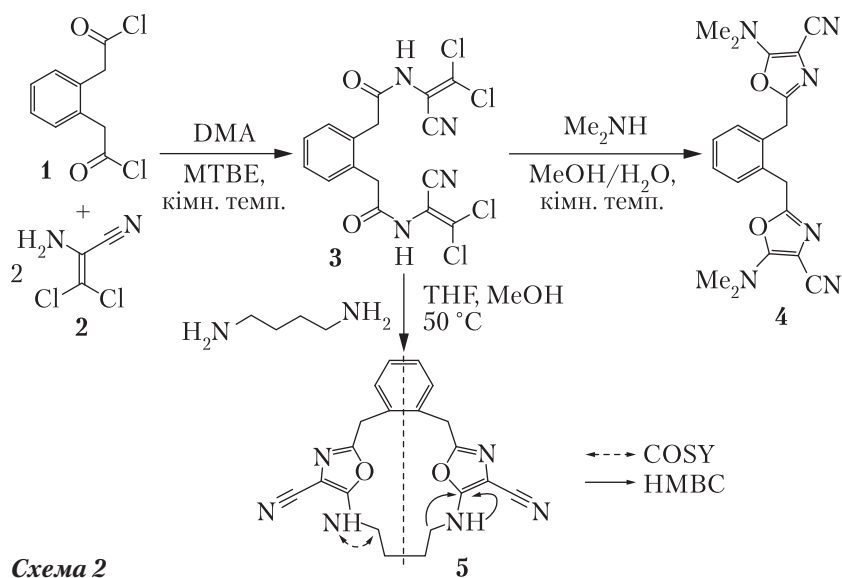


Схема 1 (літературні дані)



Іншим ключовим реагентом дослідженого нами перетворення став 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрил **2** (ADAN). З моменту свого відкриття [11, 12] ця сполука та її ацильовані похідні продемонстрували практично невичерпний потенціал як джерело функціоналізованих гетероциклів [13–15].

Отже, на першій стадії, внаслідок взаємодії хлороангідриду **1** із двома еквівалентами ADAN нами було отримано діамід **3** (схема 2). Обидва фрагменти 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу в цій молекулі, незважаючи на просторове зближення, зберігають здатність до характерних для похідних ADAN гетероциклізацій: у модельному експерименті в результаті дії на діамід **3** надлишку диметиламіну з виходом 79 % було отримано біс-оксазолну похідну **4** (див. схему 2).

Впевнившись у реакційній здатності речовини **3**, ми залучили її до взаємодії з 1,4-діамінобутаном, внаслідок чого утворилася макроциклічна молекула **5** (див. схему 2). У синтезі сполуки **5** було застосовано прийом, типовий для створення макроциклічних структур на основі поліфункціональних реагентів, – сильне розведення. Концентрація сполуки **3** у початковій реакційній суміші була близько 0,04 М.

Варто відзначити, що формування двох фрагментів 5-амінооксазолу і містка, що їх з'єднує, відбувається в одну стадію, а сумарний вихід макроциклу за дві стадії, починаючи із хлороангідриду **1**, становить 51 %.

Спектральні дані сполуки **5** повністю узгоджуються із наведеною формулою. Утворення оксазолних циклів і з'єднувального містка підтверджується гомо- та гетероядерними кореляціями в спектрах ЯМР (див. схему 2). Цікаво, що дві метиленові ланки біля бензенового циклу в спектрах ЯМР ^1H мають вигляд одного досить вузького синглету. Це саме стосується двох амідних протонів і чотирьох метиленових груп фрагмента 1,4-діамінобутану, які є попарно еквівалентними, що свідчить на користь просторової симетрії молекули **5**, як це позначено на схемі 2.

Таким чином, 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрил (ADAN) дійсно має перспективи застосування як вихідна сполука для побудови макроциклічних структур із фрагментом ок-

сазолу, що було нами доведено завдяки успішному синтезу 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрилу.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F₂₅₄, використовуючи як елюент систему розчинників СНСl₃–МеОН, 19 : 1. Спектри ¹Н та ¹³С ЯМР виміряні на спектрометрі Varian Mercury (робоча частота відповідно 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт – ТМС). Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація за умов атмосферного тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температури топлення визначені на установці Fisher-Johns.

2,2'-(1,2-Фенілен)біс(N-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)ацетамід) (3). У 60 мл метил-трет-бутилового етеру розчиняли 20 г (146 ммоль, 2 екв) 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу (2), приливали 22 мл (175 ммоль, 2,4 екв) *N,N*-диметиланіліну і присипали до утвореного розчину 18,56 г (161 ммоль, 1,1 екв) хлороангідриду 1, підтримуючи під час додавання температуру 0–5 °С. Реакційну суміш перемішували 24 год при 20–25 °С, після чого додавали 50 мл води і 25 мл гексану. Випадав осад, який фільтрували і промивали послідовно 50 мл води і 25 мл гексану. Вихід 83 %. $T_{\text{топл}} > 250$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 4,00 (4Н, с, Аг); 7,29 (4Н, с, 2СН₂); 7,85 (2Н, с, 2NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 28,4; 31,6; 83,1; 115,9; 128,2; 131,6; 134,4; 151,4; 161,7. LC-MS, *m/z* ($I_{\text{відн}}$, %): 433,0 [M+1]⁺ (100).

2,2'-(1,2-Фенілен)біс(метилен)біс(5-(диметиламіно)оксазол-4-карбонітрил) (4). У 40 мл метанолу розчиняли 2 г (8,66 ммоль, 1 екв) акрилонітрилу 3, приливали 5,85 мл 40 % водного розчину диметиламіну (51,96 ммоль, 6 екв) і перемішували реакційну суміш при 20–25 °С протягом 1 год. Метанол упарювали, приливали 20 мл води і відфільтровували осад, який промивали послідовно 10 мл води та 10 мл гексану. Вихід 79 %. $T_{\text{топл}}$ 170–172 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 3,01 (12Н, с, N(CH₃)₂); 4,04 (с, 4Н, АгСН₂), 7,28 (4Н, с, Аг). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 31,53; 38,62; 83,06; 117,04; 128,13; 131,23; 134,15; 151,70; 161,31. LC-MS, *m/z* ($I_{\text{відн}}$, %): 377,2 [M+1]⁺ (100).

6,11-Діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбонітрил (5). У 200 мл ТГФ розчиняли 2 г (8,66 ммоль, 1 екв) акрилонітрилу 3, приливали розчин 1,25 г (26 ммоль, 3 екв) бутандіаміну в 20 мл метанолу. До утвореної суміші додавали по краплях 4,85 мл (65 ммоль, 7,5 екв) Et₃N, суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год. Розчинники упарювали, додавали 20 мл води та відфільтровували утворений осад. Вихід 61 %. $T_{\text{топл}} > 250$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆, *J*, Гц), δ, м. ч.: 1,55 (4Н, уш. с, 2 NHСН₂СН₂); 3,15 (4Н, д, *J* = 5,8, 2 NHСН₂СН₂); 4,03 (4Н, уш. с, АгСН₂); 7,24–7,33 (4Н, м, Аг); 8,05 (2Н, т, *J* = 5,8, 2 NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 25,3; 31,3; 42,6; 82,1; 116,3; 128,2; 131,3; 134,2; 151,5; 161,5. LC-MS, *m/z* ($I_{\text{відн}}$, %): 375,2 [M+1]⁺ (100).

Автори висловлюють вдячність компанії “Енамін” за фінансову підтримку даного дослідження і окремо – співробітнику компанії Андрію Козицькому за експерименти ЯМР.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Davis F., Higson S. *Macrocycles: construction, chemistry and nanotechnology applications*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011. 608 p.
2. Liu Z., Nalluri S.K.M., Stoddart J.F. Surveying macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to rigid cyclophanes. *Chem. Soc. Rev.* 2017. **46**, № 9. P. 2459–2478. <https://doi.org/10.1039/c7cs00185a>
3. Han Y., Fang H., Jing H., Sun H., Lei H., Lai W., Cao R. Singly versus doubly reduced nickel porphyrins for proton reduction: experimental and theoretical evidence for a homolytic hydrogen-evolution reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. **55**, № 18. P. 5457–5462. <https://doi.org/10.1002/anie.201510001>
4. Kostin G.A., Borodin A.O., Torgov V.G., Kuratieva N.V., Naumov D.Y., Miroshnichenko S.I., Kalchenko V.I. Monomeric and polymeric dinuclear complexes of Co(II) or Ni(II) with calix[4]arene-tetraphosphineoxide. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007. **59**, № 1–2. P. 45–52. <https://doi.org/10.1007/s10847-007-9293-4>
5. Alfonso I., Bru M., Burguete M.I., García-Verdugo E., Luis S.V. Structural diversity in the self-assembly of pseudopeptidic macrocycles. *Chem. Eur. J.* 2010. **16**, № 4. P. 1246–1255. <https://doi.org/10.1002/chem.200902196>
6. Gagnon C., Godin É., Minozzi C., Sosoe J., Pochet C., Collins S.K. Biocatalytic synthesis of planar chiral macrocycles. *Science*. 2020. **367**, № 6480. P. 917–921. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7381>
7. Gong H.-Y., Rambo B.M., Karnas E., Lynch V.M., Sessler J.L. A “Texas-sized” molecular box that forms an anion-induced supramolecular necklace. *Nat. Chem.* 2010. **2**, № 5. P. 406–409. <https://doi.org/10.1038/nchem.597>
8. Serine protease inhibitors: Pat. WO/2012/004678. IPC C07D 213/56. Publ. 12.01.2012.
9. Bodwell G.J., Houghton T.J., Miller D. Synthesis, structure and AM1 conformational study of 1,12-dioxo-2,11-dioxo[3.3]orthocyclophane. *Tetrahedron Lett.* 1997. **38**, № 9. P. 1469–1472. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00132-9)
10. Carroll F.I., Blough B.E., Huang X., Nie Z., Mascarella S.W., Deschamps J., Navarro H.A. Synthesis and monoamine transporter binding properties of 2,3-cyclo analogues of 3β-(4'-aminophenyl)-2β-tropanemethanol. *J. Med. Chem.* 2006. **49**, № 15. P. 4589–4594. <https://doi.org/10.1021/jm060287w>
11. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of nitriles. VII. Synthesis and properties of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN). *Chem. Pharm. Bull.* 1976. **24**, № 5. P. 912–923. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.912>
12. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of nitriles. VIII. Reaction of N-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino) oxazole-4-carbonitriles and -4-N-acylcarboxamides. *Chem. Pharm. Bull.* 1976. **24**, № 5. P. 924–940. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.924>
13. Шаблыкин О.В., Василенко А.Н., Броварец В.С. Циклоконденсация 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилов с 2-гидразинопиридин. *Журн. общ. хим.* 2006. **76**, № 11. С. 1926–1927.
14. Козаченко А.П., Шаблыкин О.В., Русанов Э.Б., Василенко А.Н., Броварец В.С. Превращение продуктов конденсации 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилов с имидазолом в производные пирозоло[1,5-а]пиримидина. *Журн. общ. хим.* 2009. **79**, № 5. С. 824–828.
15. Чумаченко С.А., Шаблыкин О.В., Броварец В.С. Взаимодействие 2-метоксикарбониламино-3,3-дихлороакрилонитрила с фенилгидразином в присутствии триэтиламина. *Журн. общ. хим.* 2011. **81**, № 3. С. 518–519.

Надійшло до редакції 11.09.2020

REFERENCES

1. Davis, F. & Higson, S. (2011). *Macrocycles: construction, chemistry and nanotechnology applications*. Hoboken: John Wiley & Sons.
2. Liu, Z., Nalluri, S. K. M. & Stoddart, J. F. (2017). Surveying macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to rigid cyclophanes. *Chem. Soc. Rev.*, 46, No. 9, pp. 2459-2478. <https://doi.org/10.1039/c7cs00185a>
3. Han Y., Fang H., Jing H., Sun H., Lei H., Lai W. & Cao, R. (2016). Singly versus doubly reduced nickel porphyrins for proton reduction: experimental and theoretical evidence for a homolytic hydrogen-evolution reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, No. 18, pp. 5457-5462. <https://doi.org/10.1002/anie.201510001>

- Kostin, G. A., Borodin, A. O., Torgov, V. G., Kuratieva, N. V., Naumov, D. Y., Miroschnichenko, S. I., & Kalchenko, V. I. (2007). Monomeric and polymeric dinuclear complexes of Co(II) or Ni(II) with calix[4]-arene-tetraphosphineoxide. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 59, No. 1-2, pp. 45-52. <https://doi.org/10.1007/s10847-007-9293-4>
- Alfonso, I., Bru, M., Burguete, M. I., García-Verdugo, E. & Luis, S. V. (2010). Structural diversity in the self-assembly of pseudopeptidic macrocycles. *Chem. Eur. J.*, 16, No. 4, pp. 1246-1255. <https://doi.org/10.1002/chem.200902196>
- Gagnon, C., Godin, É., Minozzi, C., Sosoe, J., Pochet, C. & Collins, S. K. (2020). Biocatalytic synthesis of planar chiral macrocycles. *Science*, 367, No. 6480, pp. 917-921. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7381>
- Gong, H.-Y., Rambo, B. M., Karnas, E., Lynch, V. M. & Sessler, J. L. (2010). A "Texas-sized" molecular box that forms an anion-induced supramolecular necklace. *Nat. Chem.*, 2, No. 5, pp. 406-409. <https://doi.org/10.1038/nchem.597>
- Pat. WO/2012/004678. IPC C07D 213/56. Serine protease inhibitors, Steinmetzer, T., Saupe, S. M., Publ. 12.01.2012.
- Bodwell, G. J., Houghton, T. J. & Miller, D. (1997). Synthesis, structure and AM1 conformational study of 1,12-dioxa-2,11-dioxo[3.3]orthocyclophane. *Tetrahedron Lett.*, 38, No. 9, pp. 1469-1472. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00132-9)
- Carroll, F. I., Blough, B. E., Huang, X., Nie, Z., Mascarella, S. W., Deschamps, J. & Navarro, H. A. (2006). Synthesis and monoamine transporter binding properties of 2,3-cyclo analogues of 3β-(4'-aminophenyl)-2β-tropanemethanol. *J. Med. Chem.*, 49, No. 15, pp. 4589-4594. <https://doi.org/10.1021/jm060287w>
- Matsumura, K., Saraie, T. & Hashimoto, N. (1976). Studies of nitriles. VII. Synthesis and properties of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN). *Chem. Pharm. Bull.*, 24, No. 5, pp. 912-923. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.912>
- Matsumura, K., Saraie, T., Hashimoto, N. (1976). Studies of nitriles. VIII. Reaction of N-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino)oxazole-4-carbonitriles and -4-N-acylcarbocamides. *Chem. Pharm. Bull.*, 24, No. 5, pp. 924-940. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.924>
- Shablykin, O. V., Vasilenko, A. N. & Brovarets, V. S. (2006). Cyclocondensation of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with 2-hydrazinopyridine. *Russ. J. Gen. Chem.*, 76, pp. 1841-1842. <https://doi.org/10.1134/S1070363206110314>
- Kozachenko, A. P., Shablykin, O. V., Rusanov, E. B., Vasilenko, A. N. & Brovarets, V. S. (2009). Transformation of the condensation products of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with imidazole into pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.*, 79, pp. 996-1000. <https://doi.org/10.1134/S1070363209050223>
- Chumachenko, S. A., Shablykin, O. V. & Brovarets, V. S. (2011). Reaction of 2-methoxycarbonylamino-3,3-dichloroacrylonitrile with phenylhydrazine in the presence of triethylamine. *Russ. J. Gen. Chem.*, 81, 613. <https://doi.org/10.1134/S1070363211030327>

Received 11.09.2020

D.O. Merzhyevskiy¹, O.V. Shablykin¹,
O.V. Shablykina^{1,2}, N.M. Shevchenko², V.S. Brovarets¹

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: daniilmer19@gmail.com

TWO-STAGE THREE-COMPONENT SYNTHESIS OF 6,11-DIAZA-1,5(2,5)-DIOXAZOLE-3(1,2)- BENZENECYCLOUNDECAPHANE-1⁴,5⁴-DICARBONITRILE

The possibilities of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) used for the construction of macrocyclic structures such as cyclophanes with two oxazole fragments are investigated. For this purpose, bifunctional reagents were used in the classic ADAN transformation into 5-amino-4-cyanooxazoles (sequential treatment of ADAN with acyl chloride and a primary or secondary amine). As a result of the reaction of 2,2'-(1,2-phenylene)-

diacetyl chloride with 2 eq of ADAN, a compound with two acrylonitrile fragments, 2,2'-(1,2-phenylene)bis(*N*-(2,2-dichloro-1-cyanovinyl)acetamide), was obtained. In this substance, both ADAN residues can interact with amines and form oxazole cycles: for example, the treatment with an excess of dimethylamine produces 2,2'-(1,2-phenylenebis(methylene))bis(5-(dimethylamino)oxazole-4-carbonitrile). The target macrocyclic structure was obtained by the interaction of 2,2'-(1,2-phenylene)bis(*N*-(2,2-dichloro-1-cyanovinyl)acetamide) with butane-1,4-diamine, as a result the simultaneous forming of both oxazole rings and an aliphatic bridge connected with them was happened. At this stage, it was used a procedure, that is typical of the creation of macrocyclic structures based on polyfunctional reagents, – strong dilution (about 0.04 M). The molecule of the synthesized 6,11-diaza-1,5(2,5)-dioxazole-3(1,2)-benzenecycloundecaphan-1⁴,5⁴-dicarbonitrile has high spatial symmetry, which is confirmed by the presence of only one series of peaks in the ¹H and ¹³C NMR spectra (for example, the butane-1,4-diamine fragment in the aliphatic part of the spectrum looks like two triplets). The formation of a macrocyclic structure is evidenced by HPLC-MS data, as well as homo- and heteronuclear correlations in the NMR spectra.

The proposed procedure for the synthesis of 6,11-diaza-1,5(2,5)-dioxazole-3(1,2)-benzenecycloundecaphan-1⁴,5⁴-dicarbonitrile is based on the use of simple and inexpensive reagents, and the total yield of the target substance in two stages starting with the 2,2'-(1,2-phenylene)diacetyl chloride, is 51 %.

Keywords: *o-phenylene diacetic acid, ADAN, heterocyclization, oxazole, macrocycle.*