

УДК 547.574.3 + 547.859+547.789.6

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2,3-ДИГИДРОТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ[§]

© 2022 г. А. С. Агарков^{1,*}, А. А. Кожихов², А. А. Нефедова¹, А. С. Овсянников¹,
Д. Р. Исламов³, С. Е. Соловьева¹, член-корреспондент РАН И. С. Антипин¹

Поступило 17.06.2022 г.
После доработки 04.08.2022 г.
Принято к публикации 24.08.2022 г.

Разработан новый подход к синтезу 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидинов в условиях микроволновой активации, заключающийся в нуклеофильном присоединении метилового спирта к 2-арилметиленовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с последующей внутримолекулярной перегруппировкой и образованием 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов.

Ключевые слова: тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 2-арилметиленовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилаты, микроволновый синтез, нуклеофильное присоединение, внутримолекулярная перегруппировка, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S2686953522700078

Пиримидины являются важным классом гетероциклических соединений с широким спектром биологических приложений [1]. Большой интерес представляют конденсированные пиримидиновые структуры, такие как тиазолопиримидины, обладающие широким спектром биологической активности: противовоспалительной, противомикробной, противотуберкулезной, противоопухолевой, противопаркинсонической, противовирусной [2–7].

Единственным известным способом получения 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов является взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидропиримидиновых производных с этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии достаточно

токсичного *трет*-бутилизонитрила, являющегося сильнодействующим респираторным и кожным сенсibilизатором [8] (схема 1).

В связи с этим актуальным вопросом является получение 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидинов более простыми и безопасными способами.

В рамках изучения реакционной способности 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в настоящей работе был синтезирован ряд производных **4–6** (схема 2), в которых варьировались заместители как в ароматическом кольце при 5-м атоме углерода, так и в арилметиленовом фрагменте (Ph, 4-Br-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄).

В растворе данные соединения находятся в виде рацемической смеси, о чем свидетельствует усложненный характер сигналов диастереотопных протонов в спектрах ¹H ЯМР. На рис. 1 представлены сигналы метиленовых протонов сложнoэфирных групп соединений **5** и **6**, наблюдаемые в области 4.00–4.10 м. д. в виде мультиплетов, в связи с наложением двух кватретоов друг на друга. Так же стоит отметить, что в спектрах ¹H ЯМР соединений **4–6** метиновые сигналы протонов экзоциклической двойной связи находятся в области 7.80–8.47 м. д., что указывает на образование *Z*-изомеров синтезированных производных [9, 10].

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ “Казанский научный центр Российской академии наук”, 420088 Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008 Казань, Россия

³Лаборатория структурного анализа биомолекул ФИЦ “Казанский научный центр Российской академии наук”, 420111 Казань, Россия

*E-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru

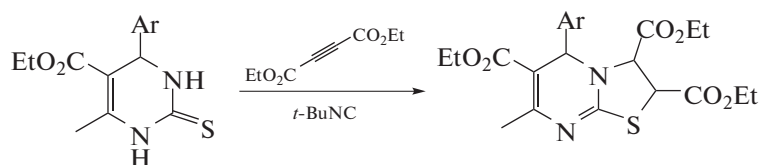


Схема 1. Способ получения 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидинов.

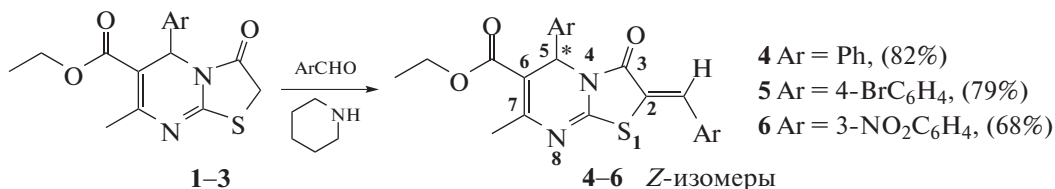


Схема 2. Синтез 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

В литературе описание химических свойств 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов в основном исчерпываются реакциями с достаточно сильными нуклеофилами (анионами СН-кислот и циклическими дисульфидами), которые приводят к образованию пирано(пиридо)тиазоло[3,2-*a*]пиримидинам и спиро(тиазоло[3,2-*a*]пиримидинтиофен)-3-онам [11–15]. Сведения о реакционной способности с О-нуклеофилами в литературе отсутствуют.

В качестве О-нуклеофила был выбран метиловый спирт. Оказалось, что даже при длительном кипячении (до 100 ч) в избытке метанола как в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин, 4,4'-бипиридин), так и в отсутствие, образования продукта присоединения не наблюдалось. В то же время взаимодействие с метилатом натрия даже при комнатной температуре происходило крайне энергично и приводило к образованию продуктов осмоления. В связи с этим была предпринята по-

пытка провести реакцию с метанолом в условиях микроволновой активации.

Принципиально важным для протекания данной реакции оказался выбор основания. В этом качестве использованы триэтиламин, пиридин и 4,4'-бипиридин. Оказалось, что во всех случаях микроволновое излучение приводило к иницированию реакции и присоединению молекулы метанола: в масс-спектрах реакционных смесей присутствуют пики молекулярных ионов, отличающихся от массы исходных соединений на молекулярную массу метилового спирта.

Было показано, что эффективность исследованных оснований существенно различается. Оптимизацию выбора основания проводили на примере взаимодействия соединения 4. На рис. 2 приведен график зависимости степени конверсии, определенной на основании данных ¹H ЯМР-спектроскопии, от времени реагирования в присутствии 1 экв. основания. Установле-

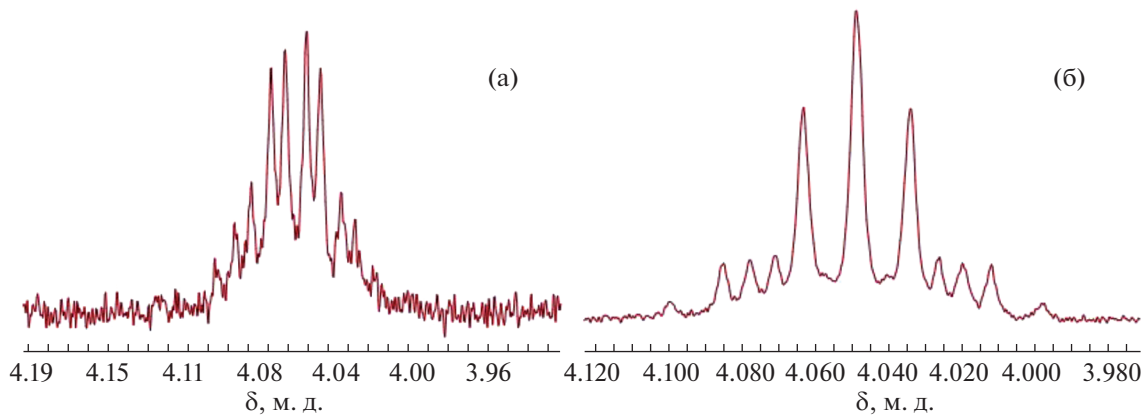


Рис. 1. Мультиплеты метиленовых протонов сложноэфирной группы ¹H ЯМР-спектров соединений 5 (а) и 6 (б).

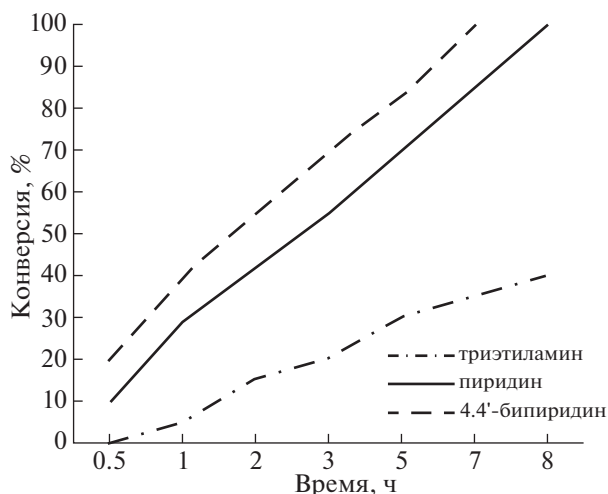


Рис. 2. График зависимости степени конверсии соединения 4 от времени реакции в присутствии 1 экв. основания.

но, что триэтиламин оказывает существенно меньший каталитический эффект, по сравнению с пиридином. В присутствии пиридина реакция за 3 ч проходит на 50%, в то время как в случае триэтиламина — всего на 20%. Наибольший эффект продемонстрировал 4,4'-бипиридин: через 2 ч конверсия составила 70%. Однако его применение в данном синтезе представляется нецелесообразным как по причине его ценовой доступности, так и усложнения процесса выделения продукта реакции. Установлено, что оптимальным условием является использование стократного избытка пиридина, что сокращает время реакции с 8 до 2 ч.

Неожиданной оказалась структура продуктов взаимодействия, так как присоединение спирта сопровождалось последующей внутримолекулярной перегруппировкой (схема 3). В качестве продуктов реакции были идентифицированы соединения 7–9 — производные 2-метил-6-этил-3,5-бис(арил)-7-метил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилата.

Сравнение ^1H ЯМР-спектров исходного 2-арил-метиленового производного и продукта его взаимодействия с метанолом показало смещение синглета метинового протона при C^5 (H^1) в область более сильных полей (6.17–4.97 м. д.), а также в спектре продукта появляются два дублета метиновых протонов (H^4 и H^5) 2,3-дигидро-тиазололидинового цикла в области 4.82 и 4.08 м. д. соответственно. Сигналы метиленовых протонов (H^2 и H^3) зарегистрированы практически в той же области, как и у исходного соединения (смещение на 0.2 м. д.), но в виде более сложного мультиплета (рис. 3).

Для однозначного подтверждения структуры исследуемых соединений медленным испарением растворителя из метанольного раствора был получен монокристалл соединения 8, пригодный для PCA. Результаты PCA соединения 8 депонированы в Кембриджской базе кристаллографических данных, номер депозита CCDC 2176890.

Исходя из установленной структуры продуктов можно предположить, что атака O-нуклеофи-

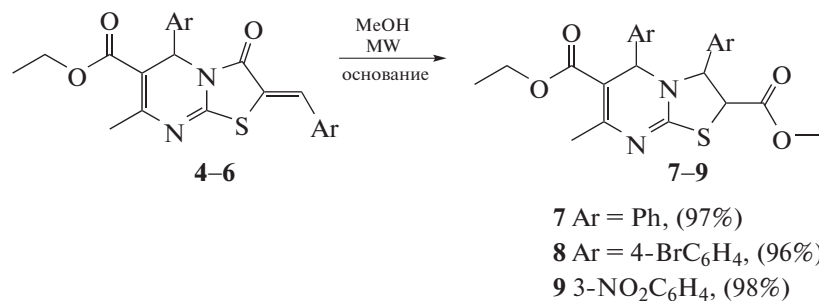


Схема 3. Синтез 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в условиях микроволнового излучения (MW, *microwave*).

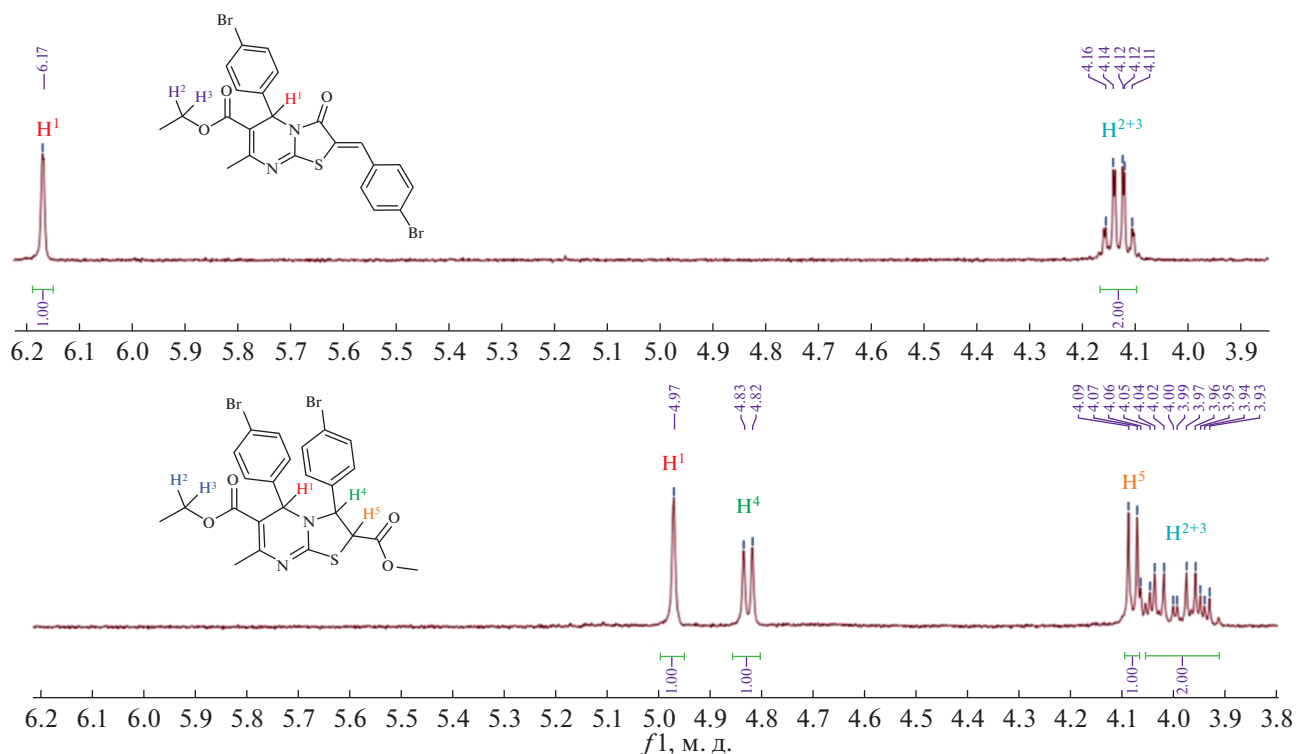


Рис. 3. Фрагменты ^1H ЯМР-спектров соединений **5** (а) и **8** (б) (CDCl_3 , 500 МГц, 293 К).

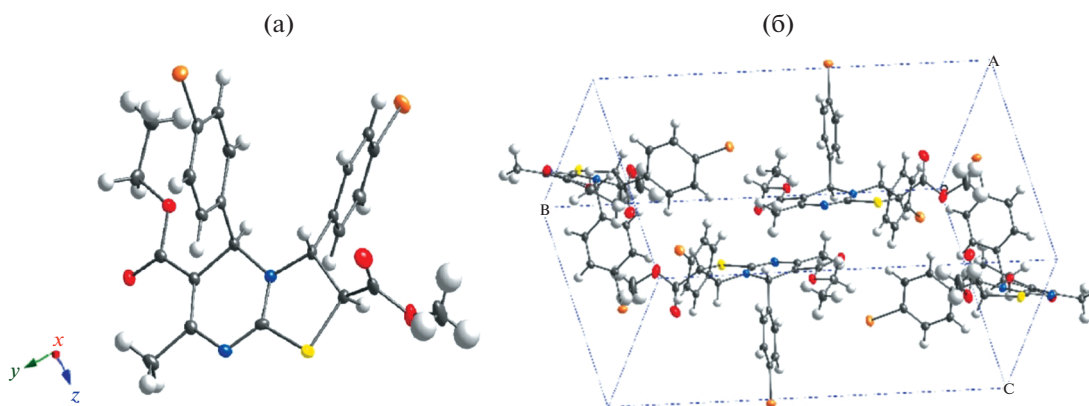


Рис. 4. (а) Геометрия соединения **8** в кристалле в представлении термальных эллипсоидов с вероятностью 50% (атомы С, N, O, S, Br и H окрашены темно-серым, синим, красным, желтым, рыжим и светло-серым цветами соответственно); (б) расположение молекул соединения **8** относительно друг друга внутри элементарной ячейки.

лом проходит не по двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи, как в случае ранее изученных нуклеофилов, а по $\text{C}=\text{O}$ -связи. Атака на электрофильный атом углерода карбонильной группы может быть интерпретирована в рамках концепции ЖМКО. Более жесткий O-центрированный нуклеофил предпочитает атаку на $\text{C}=\text{O}$, а не $\text{C}=\text{C}$ -связь.

Установлено, что в кристаллической фазе образуется только одна пара стереоизмеров – *2R*-,*3S*-,*5S*- и *2S*-,*3R*-,*5R*-изомеры. Практически количе-

ственный выход (96–98%) и наличие одного набора сигналов в ^1H ЯМР-спектрах продуктов реакции **7–9** позволяют сделать вывод, что как в кристаллической фазе, так и в растворе присутствуют только два энантиомера – *S*-,*R*-,*R*- и *R*-,*S*-,*S*-изомеры **IV** с *транс*-ориентацией между заместителями при C^2 и C^3 , а также C^3 и C^5 асимметрическими атомами углерода (схема 4), согласно данным РСА. Этот факт свидетельствует о диастереоселективности прохождения реакции.

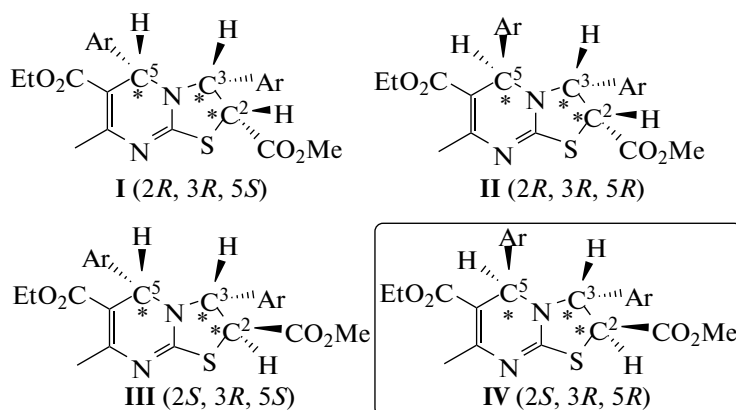


Схема 4. Возможные диастереомеры для соединений 7–9.

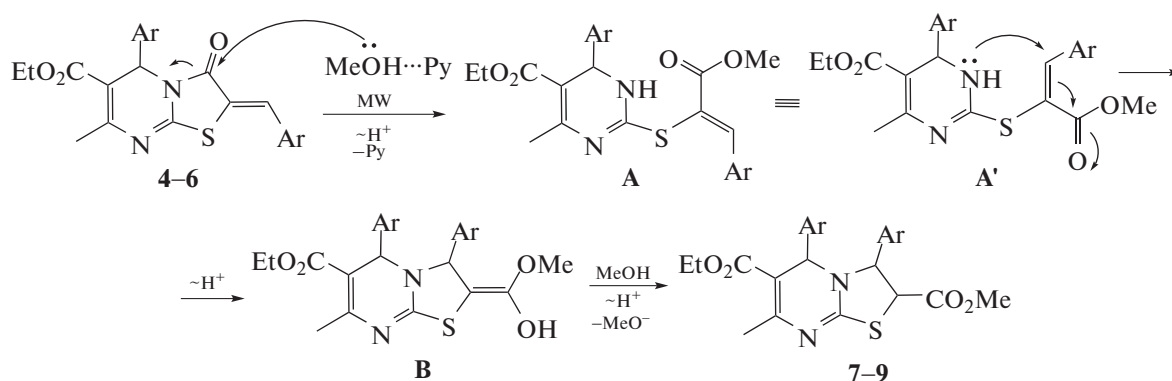


Схема 5. Предполагаемый механизм образования производных 7–9, включающий более активную форму метанола в роли нуклеофила.

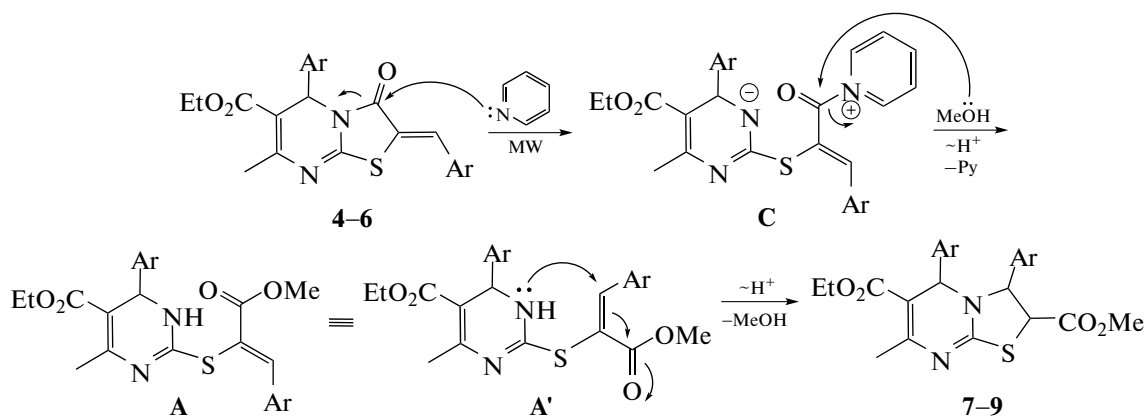


Схема 6. Предполагаемый механизм образования производных 7–9, включающий раскрытие тиазолидинового фрагмента под действием пиридина.

Учитывая тот факт, что данная реакция идет только в присутствии основания (пиридина) в условиях микроволнового синтеза, предложен механизм, представленный на схеме 5. Роль пиридина (Py) может заключаться в увеличении

нуклеофильности атома кислорода вследствие образования водородно-связанного комплекса с пиридином ($\text{MeOH} \cdots \text{Py}$) [16]. За счет этого атом кислорода комплекса атакует карбонильный атом углерода C^3 2-арилметиленового производ-

водного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с образованием *S*-алкилированного производного **A**. Далее происходит 1,4-нуклеофильная внутримолекулярная атака по Михаэлю неподделенной пары электронов атома азота с образованием енола **B**, миграция протона в котором приводит к формированию целевых бициклических производных **7–9**.

Альтернативным вариантом протекания данной реакции может являться первоначальное раскрытие тиазолидинового фрагмента под действием пиридина в условиях микроволнового облучения с образованием цвиттер-иона **C**, содержащего хорошо уходящую группу (Py^+) (схема 6). Последующая нуклеофильная атака метанола и внутримолекулярная циклизация приводят к образованию 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **7–9**.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено новое течение реакции 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с *O*-нуклеофилами и предложен новый способ получения 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов под действием метилового спирта в условиях микроволнового синтеза в присутствии основания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реактивы (Acros, Alfa Aesar) использовали без предварительной очистки. Исходные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов синтезировали по известным методикам [8, 17].

Рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **8** выполняли на автоматическом дифрактометре Rigaku XtaLab Synergy S с детектором HyPix и микрофокусной рентгеновской трубкой PhotonJet ($\lambda[\text{CuK}\alpha] = 1.54184 \text{ \AA}$) при 100(2) К. Сбор и обработку дифракционных данных проводили с использованием пакета программ APEX 3. Масс-спектры с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI TOF) регистрировали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия) в линейном режиме. В качестве матрицы применялся *n*-нитроанилин. Масс-спектры с ионизацией электрораспылением (ESI) регистрировали на масс-спектрометре Bruker AmaZon X с ионной ловушкой. Точки плавления определяли на плавленом столике BOETIUS с устройством визуализации PHMK 05. ЯМР-эксперименты были выполнены на приборах “Bruker MSL-400” с рабочей частотой 400 МГц для съемки спектров ^1H , “Bruker-Avance-600” с рабочей частотой 600 МГц для съемки спектров ^1H и 100 МГц для съемки спектров ^{13}C ЯМР. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов

дейтерированных растворителей: CDCl_3 (^1H ЯМР, 7.26 м. д.; ^{13}C ЯМР, 77.36 м. д.), $\text{DMSO-}d_6$ (^1H ЯМР, 2.50 м. д.; ^{13}C ЯМР, 39.52 м. д.).

*Методика синтеза 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов 4–6.* Смесь тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (1 ммоль) и ароматического альдегида (1 ммоль) кипятили в этаноле в присутствии двух капель пиперидина при перемешивании в течение 8 ч. Полученный кристаллический продукт отфильтровывали, промывали этиловым спиртом и перекристаллизовывали из метанола.

*Этил (2Z)-2-бензилиден-7-метил-5-фенил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 4.* Выход 82%, кристаллы желтого цвета. Спектральные данные ^1H ЯМР согласуются с литературными данными [11].

*Этил (2Z)-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 5.* Выход 79%, кристаллы желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 210–212^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 600 МГц, 293 К, δ , м. д.): 1.13 (3H, т, J 7.2 Гц, CH_3), 2.40 (3H, с, CH_3), 4.01–4.09 (2H, м, CH_2), 6.03 (1H, с, CH), 7.27–7.29 (2H, м, H^{Ar}), 7.49–7.51 (2H, м, H^{Ar}), 7.55–7.57 (2H, м, H^{Ar}), 7.61–7.62 (2H, м, H^{Ar}), 7.80 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц, 293 К, δ , м. д.): 14.6, 23.3, 55.6, 61.2, 109.3, 121.4, 122.3, 123.5, 125.6, 130.3, 131.8, 132.4, 132.7, 133.1, 154.6, 165.7, 165.5. MALDI-TOF MS, m/z : 562.8 $[\text{M}]^+$.

*Этил (2Z)-7-метил-2-(3-нитробензилиден)-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.* Выход 68%, кристаллы желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 228–230^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 600 МГц, 293 К, δ , м. д.): 1.11 (3H, т, J 7.2 Гц, CH_3), 2.44 (3H, с, CH_3), 4.01–4.09 (2H, м, CH_2), 6.21 (1H, с, CH), 7.68–7.71 (1H, м, H^{Ar}), 7.81–7.85 (2H, м, H^{Ar}), 7.98 (1H, с, H^{Ar}), 8.02–8.03 (1H, м, H^{Ar}), 8.15–8.16 (1H, м, H^{Ar}), 8.18–8.20 (1H, м, H^{Ar}), 8.30–8.32 (1H, м, H^{Ar}), 8.47 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц, 293 К, δ , м. д.): 14.8, 23.6, 55.8, 61.4, 79.6, 79.9, 80.3, 109.0, 123.7, 124.6, 125.6, 125.7, 131.5, 131.9, 132.0, 135.3, 135.5, 136.1, 142.9, 148.7, 149.3, 152.9, 156.2, 164.9, 165.5. MALDI-TOF MS, m/z : 494.2 $[\text{M}]^+$.

*Методика синтеза 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов 7–9.* Смесь 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (1 ммоль) **4–6**, пиридина (0.1 моль) и метилового спирта (10 мл) помещали в реактор, объемом 20 мл, и проводили микроволновый синтез при температуре 100°C в течение 2 ч и динамической мощности не более 100 Вт. Далее растворитель удаляли на роторном испарителе, оставшийся маслообразный продукт желтого цвета растворяли в метиловом спирте и высажи-

вали гексаном. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили.

2-Метил-6-этил-3,5-дифенил-7-метил-2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7. Выход 97%, порошок белого цвета. $T_{пл} = 178-180^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 600 МГц, 293 К, δ , м. д.): 0.94 (3H, т, J 7.1 Гц, O-CH₂-CH₃), 2.26 (3H, с, CH₃), 3.49 (3H, с, CO₂CH₃), 3.78–3.91 (2H, м, O-CH₂-CH₃), 4.48 (1H, д, J 5.2 Гц, CH-CO₂CH₃), 4.86 (1H, д, J 5.2 Гц, CH-Ph), 4.96 (1H, с, CH-Ph), 7.10–7.12 (2H, м, H^{Ar}), 7.30–7.34 (2H, м, H^{Ar}), 7.35–7.38 (3H, м, H^{Ar}), 7.44–7.47 (1H, м, H^{Ar}), 7.48–7.51 (2H, м, H^{Ar}). Масс-спектр ESI, m/z : 437 [M + H]⁺.

2-Метил-6-этил-3,5-бис(4-бромфенил)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 8. Выход 96%, порошок белого цвета. $T_{пл} = 183-185^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, 293 К, δ , м. д.): 1.10 (3H, т, J 7.1 Гц, O-CH₂-CH₃), 2.41 (3H, с, CH₃), 3.65 (3H, с, CO₂CH₃), 3.93–4.06 (2H, м, O-CH₂-CH₃), 4.08 (1H, д, J 4.8 Гц, CH-CO₂CH₃), 4.82 (1H, д, J 4.8 Гц, CH-(4-Br-Ph)), 4.97 (1H, с, CH-(4-Br-Ph)), 7.04–7.06 (2H, м, H^{Ar}), 7.22–7.24 (2H, м, H^{Ar}), 7.45–7.47 (2H, м, H^{Ar}), 7.59–7.61 (2H, м, H^{Ar}). Масс-спектр ESI, m/z : 593, 595, 597 [M + H]⁺.

2-Метил-6-этил-3,5-бис(3-нитрофенил)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 8. Выход 98%, порошок белого цвета. $T_{пл} = 173-174^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц, 293 К, δ , м. д.): 0.96 (3H, т, J 7.1 Гц, O-CH₂-CH₃), 2.30 (3H, с, CH₃), 2.73 (3H, с, CO₂CH₃), 3.79–3.96 (2H, м, O-CH₂-CH₃), 4.25 (1H, д, J 6.6 Гц, CH-CO₂CH₃), 4.99 (1H, д, J 6.6 Гц, CH-(3-NO₂-Ph)), 5.07 (1H, с, CH-(3-NO₂-Ph)), 7.36–7.40 (1H, м, H^{Ar}), 7.58–7.59 (1H, м, H^{Ar}), 7.76–7.80 (2H, м, H^{Ar}), 8.12–8.21 (2H, м, H^{Ar}), 8.27–8.30 (1H, м, H^{Ar}), 8.97–8.98 (1H, м, H^{Ar}). Масс-спектр ESI, m/z : 527 [M + H]⁺.

БЛАГОДАРНОСТИ

Измерения выполнены с использованием оборудования Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов ФИЦ КазНЦ РАН.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cumming J.G., McKenzie C.L., Bowden S.G., Campbell D., Masters D.J., Breed J., Jewsbury P.J.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. № 21. P. 5389–5394. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.08.007>

2. *Abdel Moty S.G., Hussein M.A., Abdel Aziz S.A., Abou-Salim M.A.* // *Saudi Pharm. J.* 2016. V. 24. P. 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.jpsps.2013.12.016>
3. *Keshari A.K., Singh A.K., Saha S.* // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2017. V. 17. P. 1488. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170216142113>
4. *Hussein M.A., Abdel Moty S.G., Abdel Aziz S.A., Abou-Salim M.A.* // *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.* 2011. V. 34. P. 37–52. <https://doi.org/10.21608/BFSA.2012.63216>
5. *Sayed H.H., Shamroukh A.M., Rashad A.E.* // *Acta Pharm.* 2006. V. 56. P. 231–244.
6. *Youssef M.M., Amin M.A.* // *Molecules.* 2012. V. 17. P. 9652–9667. <https://doi.org/10.3390/molecules17089652>
7. *Maddila S., Damu G.L.V., Oseghe E.O., Abafe O.A., Venakata Rao C., Lavanya P.* // *J. Korean Chem. Soc.* 2012. V. 56. P. 334–340. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2012.56.3.334>
8. *Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M.* // *Chem. Biodivers.* 2019. V. 16. № 5. e1800563. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800563>
9. *Izmes'ev A.N., Vasileva D.A., Melnikova E.K., Kolotyrykina N.G., Borisova I.A., Kravchenko A.N., Gazi-eva G.A.* // *New J. Chem.* 2019. V. 43. P. 1038–1052. <https://doi.org/10.1039/C8NJ05058A>
10. *Pansare D.N., Shelke R.N., Shinde D.B.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. V. 54. P. 3077–3086. <https://doi.org/10.1002/jhet.2919>
11. *Nagarajaiah H., Khazi I.A.M., Begum N.S.* // *J. Chem. Sci.* 2015. V. 127. № 3. P. 467–479. <https://doi.org/10.1007/s12039-015-0797-y>
12. *Zhao D., Chen C., Liu H., Zheng L., Tong Y., Qu D., Han S.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 87. P. 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.096>
13. *Jin C.-H., Jun K.-Y., Lee E., Kim S., Kwon Y., Kim K., Na Y.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. № 17. P. 4553–4565. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.037>
14. *Zhu P., Fu H., Fang H.* // *Lett. Drug Des. Discov.* 2017. V. 14. № 12. P. 1382–1390. <https://doi.org/10.2174/1570180814666170512123132>
15. *Lebedyeva I.O., Povstyanoy M.V., Ryabitskii A.B., Povstyanoy V.M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2010. V. 47. № 2. P. 368–372. <https://doi.org/10.1002/jhet.323>
16. *Laurence C., Berthelot M.* // *Perspect. Drug Discovery Des.* 2000. V. 18. № 1. P. 39–60. <https://doi.org/10.1023/A:1008743229409>
17. *Singh S., Schober A., Gebinoga M., Gross G.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2011. V. 52. № 29. P. 3814–3817. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.067>

NEW METHOD FOR THE PREPARATION OF 2,3-DISUBSTITUTED 2,3-DIHYDROTHIAZOLO[3,2-*a*]PYRIMIDINES

A. S. Agarkov^{a,#}, A. A. Kozhikhov^b, A. A. Nefedova^b, A. S. Ovsyannikov^a, D. R. Islamov^c,
S. E. Solovieva^a, and Corresponding Member of the RAS I. S. Antipin^a

^a*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry – Separate Structural Division FRC Kazan Scientific Center
of the Russian Academy of Sciences, 420088 Kazan, Russian Federation*

^b*Kazan Federal University, 420008 Kazan, Russian Federation*

^c*Laboratory for Structural Analysis of Biomacromolecules, FRC Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences,
420111 Kazan, Russian Federation*

[#]*E-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru*

During the interaction of 2-arylmethylidene derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine with methanol in the presence of a base under microwave activation, nucleophilic addition of alcohol occurs, followed by rearrangement into 3,5-diaryl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-2,6-dicarboxylates, which is a new approach to the synthesis of 2,3-disubstituted 2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines.

Keywords: thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 2-arylmethylidene derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 3,5-diaryl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-2,6-dicarboxylates, microwave synthesis, nucleophilic addition, intramolecular rearrangement, X-ray diffraction analysis