

سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون) کاتالیز شده با کولین کلرید/اگزالیک اسید (ChCl/Oxa)

مهدیه فروغی کلدیره ، مسعود مختاری*، محمد نیک پسند

گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

Email: mmokhtary@iaurasht.ac.ir

چکیده

مشتقات آمینوکومارین طیف گسترده ای از کاربردهای بیولوژیکی مانند نشانگرهای فلورسنت آنتی بیوتیک، آنتاگونیست گیرنده هورمون غلظت ملانین، فعالیت استروژنی، کلاس مهارکننده های آنیدراز کربنیک و مهارکننده های α -گلوکوزیداز را نشان می دهند. در این تحقیق، سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون) از طریق واکنش آلدئیدها و ۴-آمینوکومارین با کولین کلرید/اگزالیک اسید گسترش یافت. محصولات در زمان واکنش خوب تحت یک شرایط سبز تشکیل شدند. بازده بالا، جداسازی ساده کاتالیزور از محصولات و خالص سازی آسان محصولات با تبلور مجدد ساده از مزایای قابل توجه این روش است.

واژگان کلیدی: حلال اتوکنتیک عمیق، بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون)، ۴-آمینوکومارین، اگزالیک اسید

مقدمه

مشتقات کومارین یکی از مهم ترین ترکیبات هتروسیکلیک با فعالیت های دارویی گسترده شامل فعالیت ضد تومور [۱]، ضد باکتری [۲]، ضد انعقاد و ضد اچ آی وی هستند [۳]. همچنین، مشتقات آمینوکومارین طیف گسترده ای از کاربردهای بیولوژیکی [۴،۵]، مانند آنتی بیوتیک ها [۶]، نشانگرهای فلورسنت [۷]، آنتاگونیست گیرنده هورمون ملانین [۸]، فعالیت استروژنی [۹]، مهارکننده کربنیک انیدراز [۱۰] و مهار کننده های- α -گلوکوزیداز [۱۱] را ارائه می دهند. روش های محدودی برای تهیه مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون) با واکنش ۴-آمینوکومارین و آلدئیدها با استفاده از کاتالیزور های $P-TSA$ [۱۱] و HCl [۱۲] گزارش شده است. علیرغم کاربرد این روشها، دارای تعدادی از مشکلات مانند بازده کم، زمان واکنش طولانی و استفاده از کاتالیزور خورنده هستند. با توجه به اهمیت مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون)، هنوز نیاز به توسعه روشهای کارآمد، تک ظرف و مقرون به صرفه برای تهیه این ترکیبات وجود دارد.

حلال های اتوکتیک عمیق به عنوان یک طبقه جدید از حلال ها گزینه های جذابی برای انحلال سبز و سنتز ترکیبات آلی ارائه می دهند [۱۷-۱۳]. با توجه به اهمیت مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون)، در داروسازی، هنوز نیاز به توسعه روش های موثر، تک glandانی و مقرون به صرفه برای سنتز وجود دارد. در اینجا یک روش کارآمد برای سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون) با واکنش آلدئیدها و ۴-آمینوکومارین در حضور کولین کلرید/اگزالیک اسید در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد گزارش شده است (طرح ۱).

بخش تجربی

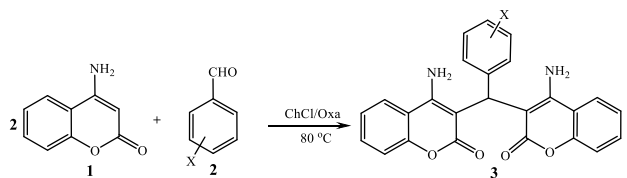
عمومی

تمام مواد شیمیایی از شرکت شیمیایی مرک خریداری شده است. ۴-آمینوکومارین طبق روش گزارش شده تهیه شد [۱۸]. دمای ذوب با استفاده از دستگاه نقطه ذوب الکتروگرایی گزارش شد. طیف NMR در $DMSO-d_6$ با TMS به عنوان استاندارد داخلی با استفاده از طیف سنج Bruker avance DRX 300 MHz گرفته شد. طیف FT-IR با دستگاه مدل SP-1100، P-UV-Com ثبت شدند. تصاویر میکروسکوپ الکترونی با وضوح بالا (HRTEM) مدل FEI (TEC9G20) با ولتاژ شتاب ۲۰۰ کیلوولت ثبت شد. محصولات با تبلور مجدد خالص سازی و کاتالیزور با یک آهن ربا جداسازی شد. ساختار شیمیایی تمام محصولات سنتز شده با استفاده از طیف بینی FT-IR، 1H NMR، و ^{13}C NMR تایید شد.

روش عمومی برای سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون)

مخلوطی از آلدئید (۱ میلی مول)، ۴-آمینوکومارین (۲ میلی مول) در حلال کولین کلرید/اگزالیک اسید (۱ میلی لیتر) حل شده و در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (اتیل استات/ n-هگزان / متانول، ۴: ۶: ۱) کنترل شد. پس از پایان واکنش، محصول خام با اتانول (۱۰ میلی لیتر) متبلور شد و مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون) خالص بدست آمد.

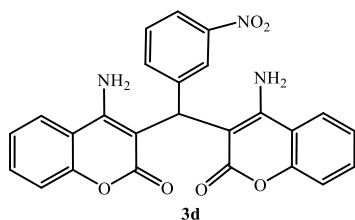
داده های طیفی برای ترکیبات سنتزی جدید به شرح زیر است:



طرح ۱. سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو- H_2 -کرومن-۲-اون)

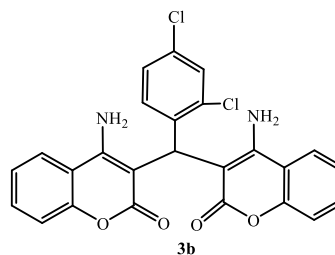
MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.86 (s, 4H, 2NH₂); 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.35-7.44 (m, 6H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 5.92 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.4, 154.7, 152.5, 138.2, 132.8, 131.3, 129.4, 124.4, 123.7, 118.9, 117.2, 114.9, 94.4, 37.5.

3,3'-((3-Nitrophenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3d):



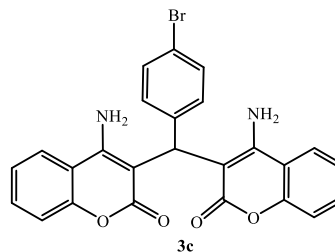
M.p. 325-326 °C, FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3454, 3346, 3211, 3145, 2880, 1634, 1607, 1546, 1523, 1441, 1349, 1272, 1226, 1202, 1116, 1069, 936, 908, 859, 758. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (s, 4H, 2NH₂); 7.55-7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.38-7.45 (m, 4H, Ar-H), 6.07 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.5, 154.9, 152.6, 148.3, 141.4, 134.2, 129.9, 124.5, 123.7, 121.7, 121.2, 117.3, 114.8, 93.9, 37.7.

3,3'-((2,4-dichlorophenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3b):



M.p. 294-296 °C, FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3476, 3395, 3205, 3142, 3074, 2959, 1630, 1601, 1529, 1499, 1433, 1381, 1283, 1206, 1205, 1150, 1113, 1074, 897, 815, 758. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, Ar-H), 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.35-7.43 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ar-H), 5.82 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.0, 154.2, 152.4, 136.6, 133.8, 132.9, 131.8, 130.5, 129.4, 127.4, 124.4, 123.7, 117.3, 114.8, 94.3, 37.1.

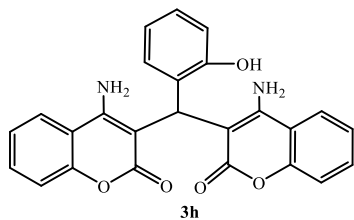
3,3'-((4-Bromophenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3c):



M.p. 326-327 °C, FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3360, 3210, 2960, 1633, 1598; 1542, 1523, 1434, 1277, 1073, 896, 757. ¹H NMR (300

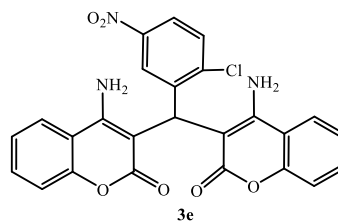
7.68-7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.60 (s, 4H, 2NH₂), 7.43-7.55 (m, 3H, Ar-H), 7.35 (t, *J* = 8.1Hz, 1H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.7, 160.6, 156.0, 154.4, 152.9, 152.3, 152.0, 144.4, 133.1, 132.3, 125.2, 125.1, 124.6, 124.3, 124.2, 124.0, 123.1, 117.8, 117.0, 116.9, 115.1, 113.8, 101.3, 98.9, 29.4.

3,3'-((2-Hydroxyphenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3h):



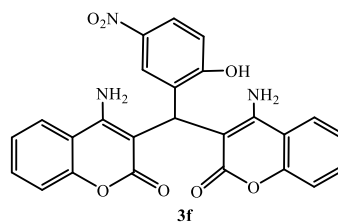
M.p. 275-276 °C, (KBr, *v*, cm⁻¹): 3451, 3351, 3239, 3067, 2958, 1706, 1637, 1606, 1546, 1488, 1426, 1384, 1272, 1233, 1111, 1059, 899, 752. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (s, 4H, 2NH₂); 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.12-7.26 (m, 3H, Ar-H), 5.59 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.0, 160.6, 156.6, 152.9, 152.3, 151.5, 149.8, 132.7, 132.0, 129.0, 128.4, 125.4, 124.8, 124.1, 123.8, 123.0, 116.9, 116.8, 116.4, 115.3, 114.4, 101.5, 99.5, 29.5.

3,3'-((2-Chloro-5-nitrophenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3e):



M.p. 287-288 °C; FT-IR (KBr, *v*, cm⁻¹): 3377, 3227, 3083, 2964, 1624, 1596, 1525, 1438, 1345, 1277, 1220, 1146, 1076, 902, 760. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H, Ar-H), 7.90 (s, 4H, 2NH₂), 7.65-7.72 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H, Ar-H), 5.95 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.1, 154.4, 152.5, 146.8, 140.0, 139.7, 133.1, 131.4, 124.6, 123.9, 123.7, 123.2, 117.4, 114.7, 93.8, 37.6.

3,3'-((2-Hydroxy-5-nitrophenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3f):



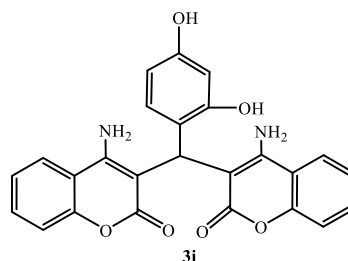
M.p. 314-315 °C, FT-IR (KBr, *v*, cm⁻¹): 3493, 3380, 3249, 3064, 2964, 1697, 1641, 1606, 1551, 1517, 1484, 1422, 1387, 1331, 1273, 1239, 1058, 938, 901, 748. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.17-8.23 (m, 2H, Ar-H), 8.10 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 3H, Ar-H),

ردیف	حلال	زمان (ساعت)	بازده ** (%)
۱	کولین کلرید/اگزالیک اسید	۲	۹۶
	کولین کلرید/اوره	۳	۷۵
	اتانول	۶	۷۰
۲	اتیل استات	۷	۴۰
۳	n-هگزان	۸	۳۵
۴	کلرفرم	۷	۴۰
۵	استونیتریل	۶	۵۵

* شرایط واکنش: ۴-کلروبنزالدهید (۱ میلی مول)، ۴-آمینوکومارین (۲ میلی مول)
** بازده براساس جداسازی محصولات است.

در این تحقیق، کولین کلرید/اگزالیک اسید به دلیل ارزان بودن و دسترسی آسان به عنوان محیط واکنش و همچنین کاتالیزور انتخاب شد. انواع مشتقات بیس (۴-آمینو-*H*۲-کرومن-۲-اون) در کولین کلرید/اگزالیک اسید در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد با بازده عالی سنتز شد (جدول ۲، ردیف ۱-۱۱). واکنش‌ها با تمام آریل‌الدئیدها با استخلاف الکترون دهنده یا الکترون‌کشنده به خوبی انجام شد.

3,3'-((2,4-Dihydroxyphenyl)methylene)bis(4-amino-2H-chromen-2-one) (3i):



M.p. 310-312 °C, FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3453, 3348, 3211, 2930, 2877, 1635, 1606, 1523, 1439, 1346, 1274, 1201, 1070, 906, 756; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ar-H), 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (s, 4H, 2NH₂); 7.55-7.71 (m, 4H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 4H, Ar-H), 6.06 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.4, 154.9, 152.6, 148.4, 141.4, 134.2, 133.0, 130.0, 124.5, 123.7, 121.7, 121.2, 117.3, 114.8, 93.9, 37.7.

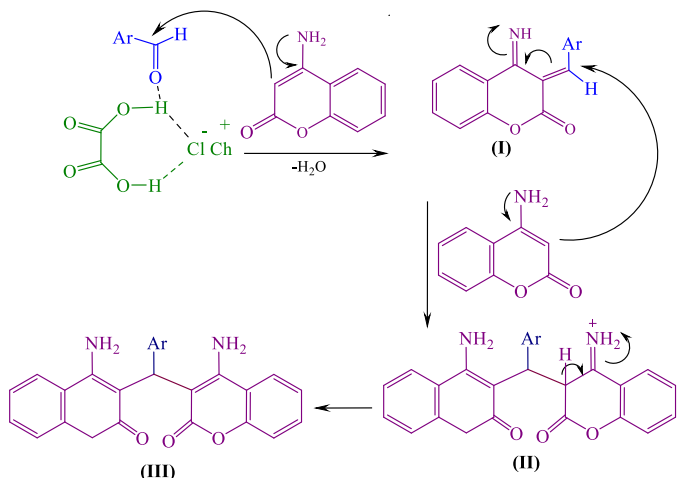
بحث و نتیجه گیری

برای بهینه سازی شرایط واکنش، واکنش ۴-کلروبنزالدهید و ۴-آمینوکومارین به عنوان یک واکنش نمونه در چندین حلال مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، واکنش نمونه با استفاده از اتانول، n-هگزان، اتیل استات، کلرفرم، استونیتریل، کولین کلرید/اوره و کولین کلرید/اگزالیک اسید انجام شد. در این تحقیق مشاهده شد که کولین کلرید/اگزالیک اسید با توجه به بازده محصول مورد نظر و زمان واکنش، بهترین حلال است (جدول ۱).

جدول ۱. سنتز مشتق ۳a در حلال‌های مختلف*

جدول ۲. سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو-*H*۲-کرومن-۲-ون)

(اون)



طرح ۲. مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو-*H*۲-کرومن-۲-ون) با کولین کلرید/اگزالیک اسید

برای مطالعه کارایی این روش برای تهیه مشتقات بیس (۴-آمینو-*H*۲-کرومن-۲-ون)، ترکیب ۳k با برخی از موارد گزارش شده ارزیابی شد. همانطور که مشاهده می شود، هنگامی که تمام موارد، از جمله زمان واکنش، بازده و شرایط واکنش در نظر گرفته شوند، نتایج ما مقایسه بسیار خوبی با داده های گزارش شده قبلی نشان داده است (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه کاتالیزور ChCl/Oxa با سایر کاتالیزورهای گزارش شده برای سنتز ۳k

کاتالیزور	شرایط واکنش	زمان (ساعت)	بازده (%)	مرجع
<i>P</i> -TSA	اتانول/رفلاکس	۶	۸۲	۱۱
HCl	اتانول/رفلاکس	۲	۸۰	۱۲
ChCl/Oxa	۸۰°C	۲	۹۴	کار حاضر

قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور نیز تحت شرایط واکنش مورد بررسی قرار گرفت. قابلیت استفاده مجدد طبق روش گزارش شده انجام شد [۱۹]. پس از اتمام واکنش، آب (۱۰ میلی لیتر) به مخلوط واکنش اضافه شد. پس از جداسازی محصول واکنش از طریق صاف کردن، کولین کلرید/اگزالیک اسید توسط روتاری خالص شد. کولین کلرید/اگزالیک اسید بازیابی

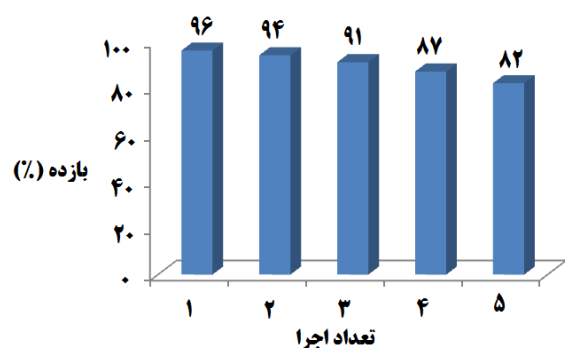
Product	Aryl	Time (h)	Yield (%) ^a
3a	4-Cl-C ₆ H ₅	2.5	96
3b	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	2	97
3c	4-Br-C ₆ H ₅	2	97
3d	3-NO ₂ -C ₆ H ₅	2.15	96
3e	2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1.5	97
3f	2-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.5	94
3g	3-MeO-C ₆ H ₅	2.5	93
3h	2-OH-C ₆ H ₅	3	93
3i	2,4-(OH) ₂ -C ₆ H ₄	3	91
3j	4-OH-C ₆ H ₅	3	92
3k	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	2	94

^aYield refers to isolated products.

مکانیسم پیشنهادی واکنش در سنتز مشتقات بیس (۴-آمینو-*H*۲-کرومن-۲-ون) در طرح ۲ نشان داده شده است. قدرت الکترون دوستی گروه کربونیل آلدهید با پیوند هیدروژنی با هیدروژن اسیدی اگزالیک اسید افزایش می یابد. فرض بر این است که واکنش ممکن است ابتدا با واکنش آلدهید با ۴-آمینوکومارین و با ازدست دادن آبی حد واسط مورد نظر **I** را تشکیل دهد. سپس، یک مولکول ۴-آمینوکومارین دیگر به حدواسطه **I** حمله می کند تا حد واسط **II** را تولید کند. سپس، حدواسط **II** با توتومریزه شدن به محصول نهایی **III** تبدیل می شود.

- [5] Yadav L.D.S., Singh S., Rai V.K. A one-pot [Bmim]OH-mediated synthesis of 3-benzamidocoumarins. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 2208-12.
- [6] Anderle C., Li SM., Kammerer B., Gust B., Heide L. New aminocoumarin antibiotics derived from 4-hydroxycinnamic acid are formed after heterologous expression of a modified clorobiocin biosynthetic gene cluste. *The Journal of Antibiotics*. **2007**, 60, 504-10.
- [7] Lewis EK., Haaland WC., Nguyen F., Heller DA., Allen MJ., MacGregor RR., Berger C S., Willingham B., Burns LA., Scott GB., Kittrell C., Johnson BR., Curl RF., Metzker, ML. *Proceeding of the National Academi of Sciences of the united states of America*, **2005**, 102, 5346-51.
- [8] Kym, PR., Iyengar, R., Souers AJ., Lynch, JK., Judd, AS., Gao, J., Freeman J., Mulhern M., Zhao G., Vasudevan, A. Wodka, D., Blackburn C., Brown J., Che, JL., Cullis, C., Lai, SJ., LaMarche, MJ., Marsilje, T., Roses, J., Sells, T., Geddes, B., Govek, E., Patane, M., Fry, D., Dayton, BD., Brodjian, S., Falls, D., Brune, M., Bush E., Shapiro R., Knourek-Segel, V., Fey, T., McDowell C., Reinhart GA., Preusser, LC., Marsh K, Hernandez L, Sham, HL., Collins CA., Discovery and Characterization of Aminopiperidine coumarin melanin concentrating hormone receptor 1 antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2005**, 48, 5888-91.
- [9] Jacquot, Y., Laiös, I., Cleeren, A., Nonclercq, D., Bermont, L., Refouvelet, B., Boubekour, K., Xicluna, A., Leclercq, G., Laurent, G. Synthesis, structure, and estrogenic activity of 4-amino-3-(2-methylbenzyl)coumarins on human breast carcinoma cells. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **2007**, 15, 2269.
- [10] Fattah, TA., Saeed, A., Channar, PA., Larik, FA., Hassan, M., Raza, H., Abbas, Q., Seo, SY. Synthesis and molecular docking studies of (E)-4-(Substituted-benzylideneamino)-2H-chromen-2-one derivatives: entry to new carbonic anhydrase class of inhibitors. *Drug Research*, **2018**, 68, 378-86.

شده برای ۵ چرخه متوالی بدون کاهش قابل توجه در فعالیت کاتالیزوری، مورد استفاده مجدد قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. قابلیت استفاده مجدد کولین کلرید/ اگزالیک اسید برای سنتز ترکیب 3a

سپاسگزاری

از حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت قدردانی می شود.

منابع

- [1] Liu W., Hua J., Zhou J., Zhang H., Zhu H., Cheng Y., Gust R., Synthesis and in vitro antitumor activity of novel scopoletin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, 22, 5008-12.
- [2] Patil SA., Unki SN., Badami PS., In vitro antibacterial, antifungal, and DNA cleavage studies of coumarin Schiff bases and their metal complexes: synthesis and spectral characterization. *Medicinal Chemistry Research*, **2012**, 21, 4017-27.
- [3] Jain SV., Sonawane LV., Patil RR., Bari SB., Pharmacophore modeling of some novel indole β -diketo acid and coumarin-based derivatives as HIV integrase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*. **2012**, 21, 165-73.
- [4] Kudale AA., Kendall J., Miller DO., Collins JL., Bodwell GJ. Povarov reactions involving 3-aminocoumarins: synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-c]coumarins and pyrido[2,3-c]coumarins. *Journal of Organic Chemistry*. **2008**, 73, 8437-47.

- [11] Mohammadi-Khanaposhtani, M., Yahyavi, H., Barzegaric, E., Imanparast, S., Heravii, MM., Faramarzi, MA., Foroumadi, A., Adibi, H., Larijani, B., Mahdavi, M., *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2020**, 40, 915-26.
- [12] B. Mikhova, V. Janevska, B. Stamboliyska, G. Draeger, E. Popovski, Synthesis and structure of some novel dicoumarinamines. *Bulgarian Chemical Communications*. **2014**, 46, 135-140.
- [13] Abbott AP., Capper G., Davies DL., Rasheed RK., Tambyrajah V., Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications*. **2003**, 70-1.
- [14] Smith EL., Abbott AP., Ryder KS. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chemical Reviews*. **2014**, 114, 11060-82.
- [15] Zamani P., Khosropour AR., Combination of natural deep eutectic solvents and microflow technology: A sustainable innovation for the tandem synthesis of 3-aminohexahydrocoumarins. *Green Chemistry*. **2016**, 18, 6450-55.
- [16] Park TJ., Lee SH., Deep eutectic solvent systems for FeCl₃-catalyzed oxidative polymerization of 3-octylthiophene. *Green Chemistry*. **2017**, 19, 910-13.
- [17] Foroughi Kaldareh M., Mokhtary M., Nikpassand M., Deep eutectic solvent mediated one-pot synthesis of hydrazinyl-4-phenyl-1,3-thiazoles. *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2021**, 41, 1012-19.
- [18] Nejrotti S., Iannicelli M., Jamil SS., Arnodo D., Blangetti M., Prandi C., Natural deep eutectic solvents as an efficient and reusable active system for the Nazarov cyclization. *Green Chemistry*. **2020**, 22, 110-17.