



ELENA TOMMASI<sup>A</sup>, DANIELE PIRINI<sup>A</sup>, CHIARA SAMORÌ<sup>A</sup>, PAOLA GALLETTI<sup>A</sup>, EMILIO TAGLIAVINI<sup>A</sup>, SILVIA TABASSO<sup>B</sup>, GIORGIO GRILLO<sup>C</sup>, GIANCARLO CRAVOTTO<sup>C</sup>

<sup>A</sup>DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN", UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

<sup>B</sup>DIPARTIMENTO DI CHIMICA, UNIVERSITÀ DI TORINO

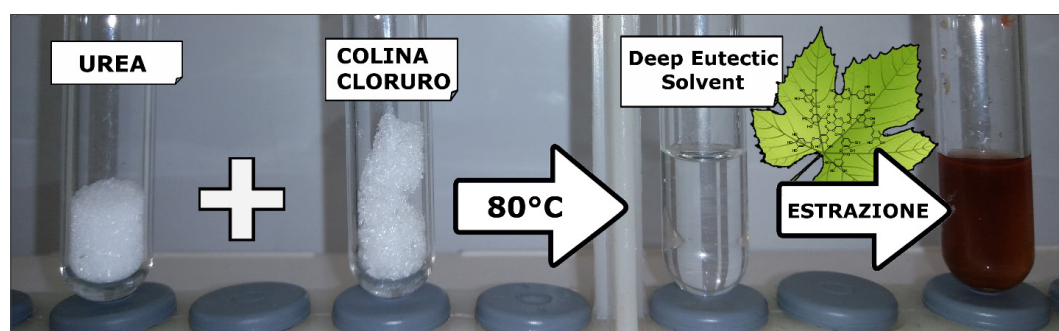
<sup>C</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZA E TECNOLOGIA DEL FARMACO

NIS-CENTRE FOR NANOSTRUCTURED INTERFACES AND SURFACES, UNIVERSITÀ DI TORINO

GIANCARLO.CRAVOTTO@UNITO.IT

## DEEP EUTECTIC SOLVENTS: LIQUIDI IONICI "GREEN" DI NUOVA GENERAZIONE

*I Deep Eutectic Solvents (DES) vengono comunemente considerati liquidi ionici di nuova generazione grazie a caratteristiche chimico-fisiche simili a quelli tradizionali, come la bassa volatilità, la conduttività e l'elevato potere solvente. Rispetto a questi ultimi presentano però numerosi vantaggi che negli ultimi anni ne hanno facilitato una veloce diffusione in numerosi settori della chimica. Si sono rivelati ottimi solventi per le biotrasformazioni, la sintesi organica e la preparazione di materiali, sostituendo solventi organici volatili o poco efficienti. Uno dei settori in cui i DES sono risultati maggiormente promettenti è quello dell'estrazione da fonti naturali. Nonostante il loro recente successo alcune problematiche legate all'utilizzo dei DES risultano ad oggi ancora irrisolte, tra queste una completa caratterizzazione eco-tossicologica ed il recupero quantitativo dei composti dalla miscela solvente.*



### Introduzione

Nel 2004 A.P. Abbott introdusse il termine "Deep Eutectic Solvent" (DES) per descrivere miscele eutettiche formate da sali di ammonio quaternari (e.g. colina cloruro) e composti donatori di legame ad idrogeno come ammidi, acidi carbossilici o polioli (Tab. 1).

La delocalizzazione di carica (Fig. 1) tra i componenti, causa l'abbassamento della temperatura di fusione della miscela rispetto ai singoli componenti e conferisce ai DES peculiari caratteristiche chimico-fisiche [1, 2]. È stato ipotizzato che in natura si formino analoghe miscele costituite da vari composti naturali (come monosaccaridi, amminoacidi, alcoli ecc.) aventi il ruolo di solubilizzare e trasportare composti insolubili in acqua all'interno delle cellule; tali miscele vengono chiamate "Natural DES" (NaDES) [3].



Accettori di legame ad idrogeno	
	colina cloruro
	colina acetato
	betaina
Donatori di legame ad idrogeno	
	urea
	glicerolo
	glicole etilenico
	acido tartarico
	acido levulinico
	acido ossalico
	sorbitolo
	fruttosio
	glucosio

Tab. 1 - Esempi di molecole impiegate come componenti di DES

Recentemente i DES sono stati oggetto di numerosi studi che ne hanno definito le caratteristiche fisiche (conduttività, viscosità, tensione superficiale, non infiammabilità), la tossicità e la loro capacità di solubilizzare una gran varietà di molecole. I valori ottenuti sono confrontabili a quelli dei tradizionali liquidi ionici, tanto da essere spesso classificati come “liquidi ionici di nuova generazione” [1, 4]. A differenza di questi ultimi, i DES presentano una serie di vantaggi, tra cui:

- i) facilità di preparazione;
- ii) stabilità in presenza di acqua;
- iii) basso costo;
- iv) elevata biodegradabilità;
- v) bassissima tossicità dei componenti [1].

La preparazione di un DES prevede il semplice mescolamento di composti facilmente reperibili, economici e stabili a temperature comprese tra i 60 e 80 °C, senza generare alcun scarto. Il loro impiego su larga scala appare quindi molto più vantaggioso rispetto a solventi organici polari e liquidi ionici [5]. Le peculiari caratteristiche dei DES (polarità, viscosità e capacità solvente) sono facilmente modulabili variando i rapporti molari dei componenti ed il contenuto di acqua. Ciò ne esalta la versatilità. I DES hanno generalmente una polarità compresa tra quella dell’acetone e quella dell’acqua (Fig. 2); inoltre attraverso l’aggiunta di piccole percentuali di acqua (fino a circa il 40% in peso [6]), è possibile costituire una miscela ternaria (*aqueous DES*, *aDES*) riducendone notevolmente la viscosità, preservando l’interazione intermolecolare dei componenti. I DES possono perciò essere “costruiti su misura” per soddisfare esigenze e flessibilità auspiccate dall’industria chimica [7].

### Applicazioni dei DES

Il costante incremento del consumo di solventi da parte dell’industria chimica e gli enormi volumi impiegati, generano il rifiuto predominante nella

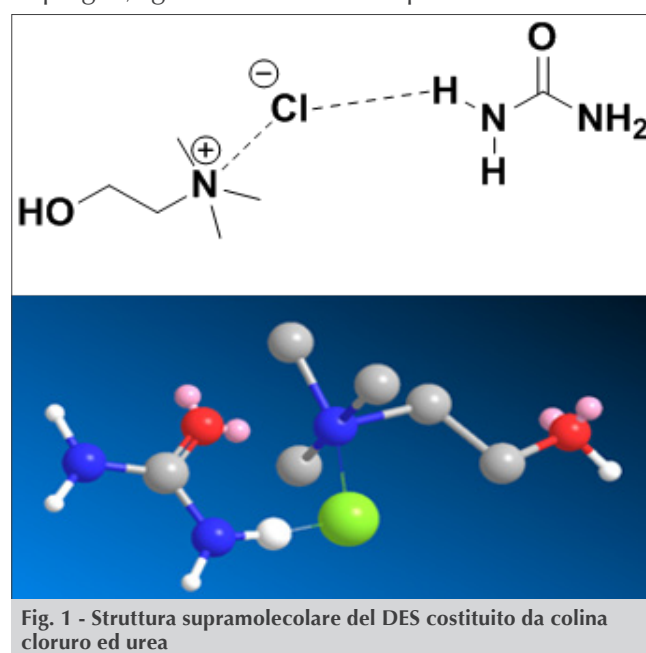


Fig. 1 - Struttura supramolecolare del DES costituito da colina cloruro ed urea

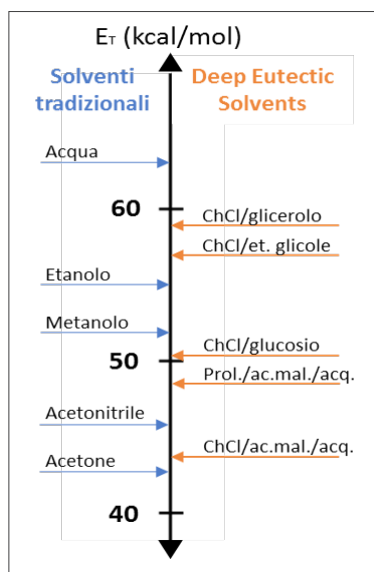


Fig. 2 - Confronto tra la polarità di solventi classici e quella di alcuni DES [8] ChCl: colina cloruro; prol.: prolina; ac.mal.: acido malico

è la ragione principale per cui nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un rapido aumento delle ricerche incentrate su di essi (1.513 lavori pubblicati, Tab. 2). Grazie alla loro versatilità si sono rapidamente diffusi in molti settori della chimica, come l'elettrochimica, la sintesi di composti organici, polimeri e nanomateriali, la catalisi (organica, metallorganica ed enzimatica) e l'estrazione e separazione di composti organici [9, 10].

I DES vennero inizialmente introdotti in campo elettrochimico come solventi alternativi ai liquidi ionici, con ottimi risultati in elettrocatalisi e nonché nell'elettrodeposizione e nell'elettropulitura di metalli [5]. Le caratteristiche elettrochimiche dei DES (elevata carica ionica, polarità e costante dielettrica) li rendono buoni solventi per sali metallici, senza presentare le problematiche delle soluzioni elettrolitiche acquose (finestra di potenziale ridotta) o dei solventi organici (bassa conduttività) [5, 9].

Il grande potenziale applicativo è stato presto riconosciuto in altri settori, come la catalisi. Molte reazioni di sintesi organica e biocatalisi, eseguite con successo in liquidi ionici tradizionali sono state rivisitate in presenza di DES, ampliando la sperimentazione a nuove

maggior parte dei processi, con un notevole impatto ambientale ed elevati costi di smaltimento. Idealmente un solvente dovrebbe essere economico, stabile, facilmente maneggiabile (e.g. non infiammabile) e separabile dai prodotti di reazione/estrazione, biodegradabile e sicuro sia per l'uomo che per l'ambiente. I DES presentano molte di queste caratteristiche e questa

reazioni [5, 12]. I DES, sono speciali mezzi di reazione, che possono modificare il pH in base ai loro componenti e interagire con substrati ed intermedi influenzando sulla velocità e sulla selettività di una reazione (e.g. Fig. 3, nella reazione modello tra anidride ftalica ed anilina, si passa dal 65% di resa del miglior solvente organico, all'81 e 84% rispettivamente, in funzione dell'eutettico impiegato). I DES si sono infatti rivelati promettenti solventi anche per le biotrasformazioni, grazie alla capacità di dissolvere, senza denaturare, diversi enzimi e in alcuni casi potenziandone l'attività rispetto a quella in acqua o in solvente organico [13, 14]. Questo è il caso delle reazioni di transesterificazione ed amminolisi catalizzate da idrolasi riportate da R.J. Kazlauskas *et al.* [15] Un'altra peculiarità dei DES è la loro capacità di disciogliere una gran varietà di molecole, gas inclusi, per cui sono stati sperimentati proprio nella separazione e purificazione chimica della CO<sub>2</sub> [16], di macromolecole organiche quali proteine, DNA e polisaccaridi e anche principi attivi scarsamente solubili in acqua o solventi organici (es. acido ben-

Anno Pubblicazione	Nr. pubblicazioni	% del Totale	Bar Chart
2016	392	25,909	■
2015	291	19,233	■
2014	203	13,417	■
2013	139	9,187	■
2012	101	6,675	■
2011	46	3,040	■
2010	30	1,983	■
2009	20	1,322	■
2008	8	0,529	■
2007	5	0,330	■
2006	4	0,264	■
2005	1	0,066	■
2004	1	0,066	■

Tab. 2 - Pubblicazioni per anno, dal primo riscontro individuato. Fonte: Web of Science (Clarivate Analytics, USA)

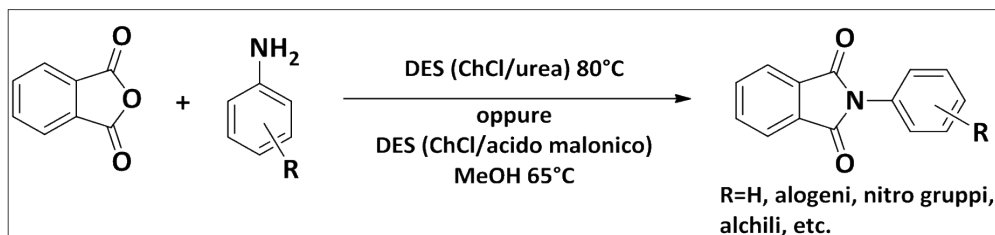


Fig. 3 - Esempio di reazione (sintesi di derivati N-aril ftalimmidici) in cui il DES svolge sia il ruolo di catalizzatore che di solvente [11]

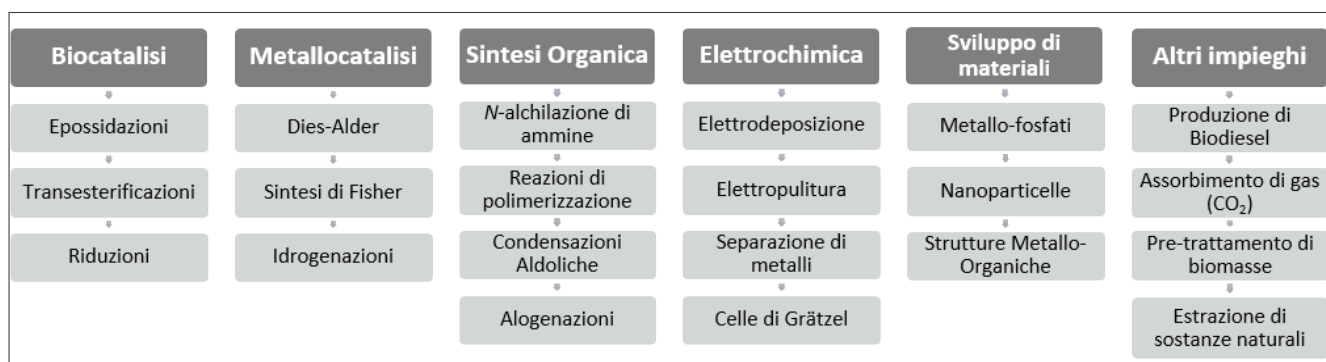


Fig. 4 - Principali settori di applicazione dei DES riportati in letteratura

zoico e rutina) [17-19]. I DES possono anche essere utilizzati per il pretrattamento di biomasse, causando una parziale disgregazione delle pareti cellulari aumentandone la permeabilità. Grazie a questo effetto sono stati recentemente utilizzati per facilitare l'estrazione di lipidi da biomassa algale [20, 21]. Molti di questi composti presentano maggiore solubilità in DES piuttosto che in acqua, confermando l'importanza della struttura supramolecolare nell'azione di solubilizzazione e dell'interazione tra i componenti del DES ed i soluti. Per questa ragione sono stati anche studiati come mezzi alternativi per la somministrazione di principi attivi [20], per la separazione del glicerolo dal biodiesel [21] e per l'estrazione di una gran varietà di molecole da matrici vegetali [19]. Alcune delle applicazioni riportate in letteratura sono riassunte in Fig. 4 ([5, 19]).

### Estrazione da fonti naturali tramite DES

I metodi di estrazione tradizionali per ottenere composti da fonti naturali prevedono l'utilizzo di elevate quantità di solventi organici (es. metanolo, cloroformio ed esano). Il rischio di residui pericolosi nell'estratto ne limita l'impiego per uso cosmetico e nutraceutico. L'estrazione con DES consente di superare queste problematiche attraverso:

- i) l'ottenimento di estratti biocompatibili, pronti per l'uso;
- ii) un processo di estrazione più efficace e selettivo rispetto ai solventi tradizionali;
- iii) l'aumento della sicurezza nella fase di estrazione grazie all'utilizzo di solventi non volatili, non infiammabili e non tossici [25].

Composti estratti con DES	Fonte	Rif.
Composti fenolici	Matrici vegetali	Review [8]
Proteine (albumina)	Sistema bifasico acquoso (ATPS)	[22]
Polisaccaridi (carragenina)	Alghe rosse	[23]
Astaxantina	Scarti di crostacei e alghe	[24]

Tab. 3 - Principali composti bioattivi estratti da fonti naturali utilizzando DES

I DES sono quindi solventi molto promettenti nel campo delle estrazioni da fonti naturali, anche in virtù della possibilità di ottenere direttamente formulazioni destinate all'uomo contenenti sia l'estratto che il DES.

Fino ad ora i DES sono stati impiegati con successo per l'estrazione di varie molecole di origine naturale, tra i quali acidi fenolici, flavonoidi, proteine e polisaccaridi (Tab. 3) [26].

Nonostante questo, un'estrazione efficace e selettiva tramite DES richiede un accurato processo di ottimizzazione. Resa e selettività risultano infatti influenzate da diversi fattori, tra cui l'affinità tra il DES e il composto desiderato, il contenuto di acqua presente nel DES, il rapporto molare tra i componenti che costituiscono il DES, il rapporto matrice/solvente, le condizioni (temperatura, pressione, tempo) e il metodo di estrazione (es. riscaldamento tradizionale, microonde o sonicazione). In molti casi, specifiche classi di DES si sono rivelate più adatte rispetto ad altre per un'estrazione selettiva (e.g. DES costituiti da polioli sono risultati più efficaci nell'estrazione di polisaccaridi [23]). Inoltre, in molti casi il riscaldamento convenzionale o l'accoppiamento con tecniche che incrementino il trasferimento di massa (ultrasuoni, cavitazione idrodinamica, mecano-chimica) o di energia (microonde) consentono di aumentare significativamente l'efficacia estrattiva di questi solventi [8].

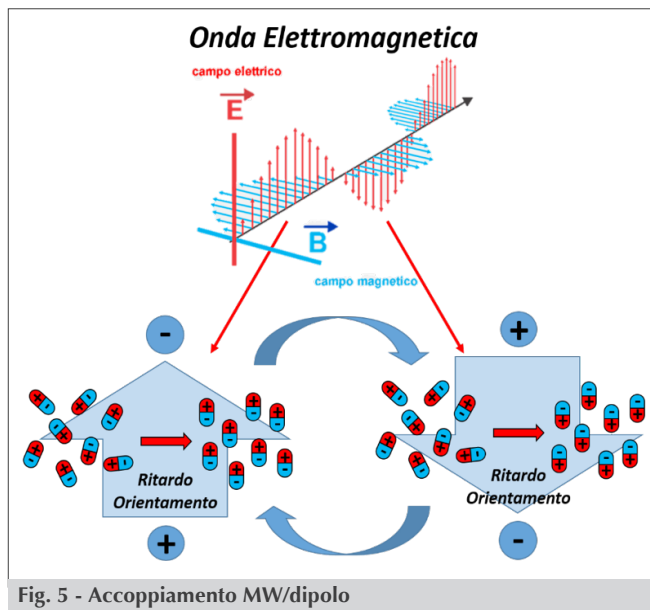


Fig. 5 - Accoppiamento MW/dipolo

## Accoppiamento estrazioni in DES con tecniche di trasferimento energetico

L'aumento dell'efficienza estrattiva in seguito all'accoppiamento di DES con microonde (MW), ultrasuoni (US) o riscaldamento tradizionale è dovuto a diversi fattori [8]. La peculiarità che rende i DES interessanti dal punto di vista estrattivo/reattivo, ovvero il network di legami idrogeno ed in generale di interazioni elettrostatiche deboli, ne riduce nel contempo l'applicabilità. Le molecole che costituiscono il solvente hanno una mobilità molto scarsa, e di conseguenza una viscosità ed una tensione superficiale elevate unite ad un basso coefficiente diffusivo, il che incide negativamente sia sull'utilizzo a livello pratico, sia sul trasporto di massa all'interno del sistema. Questo problema è aggirabile principalmente in due modi. Il primo è attraverso l'aggiunta di acqua (o altri co-solventi), per solvatare i componenti dei DES riducendone l'interazione reciproca e modificando quindi le caratteristiche fisiche sopra citate. La presenza di acqua può influire significativamente sulle applicazioni dei solventi eutettici sia in positivo che in negativo, dato che aggiunte eccessive, dissolvendo completamente i legami ad idrogeno, ne annullano le proprietà. Il secondo metodo con cui è possibile migliorare la fluidità del DES è attraverso il riscaldamento, poiché, come per tutti i liquidi, ad un aumento della temperatura corrisponde una diminuzione di viscosità. Tra i metodi di riscaldamento le MW si prestano particolarmente bene all'accoppiamento con i DES grazie alla natura molto polare

di questi ultimi (alto coefficiente dielettrico). Questa tecnica "non convenzionale" sfrutta fenomeni di attrito generati dal continuo ri-orientamento di dipoli e spostamento di specie cariche, che si sincronizzano con il campo elettromagnetico oscillante provocando un riscaldamento dielettrico (Fig. 5). Grazie a questo meccanismo l'irraggiamento con MW porta ad un rapido riscaldamento volumetrico, accorciando sia i tempi di reazione/estrazione, sia evitando la formazione di sottoprodotti di degradazione. Questo tipo di riscaldamento viene anche definito *in-core heating*, ovverossia un aumento di temperatura diretto ed omogeneo della soluzione, evitando il gradiente causato dall'effetto parete delle tecniche convenzionali (dovuto al riscaldamento esterno-interno di conduzione termica). L'efficienza del riscaldamento provoca una riduzione dei costi del processo e dei volumi coinvolti [27], accentuando l'interesse per i DES nell'ambito di una chimica verde e sostenibile. Attraverso l'accoppiamento di tecniche ad US con i solventi eutettici è stato invece possibile aumentare il trasporto di massa ed i fenomeni diffusivi anche a temperatura ambiente. Gli US sfruttano il fenomeno della cavitazione acustica, generata dalla compressione/rarefazione dell'onda nel solvente. I micro-jet e le onde d'urto conseguenti all'implosione creano dei micro-ambienti ad altissima energia, in grado di distruggere le pareti cellulari (favorendo le estrazioni) o di fornire l'energia di attivazione necessaria per reazioni chimiche. La cavitazione si traduce inoltre in un incremento del trasporto di massa, che promuove la migrazione del contenuto cellulare nel solvente di estrazione o l'intima miscelazione dei reagenti. Tuttavia, gli US prediligono un mezzo solvente a bassa viscosità per favorire la propagazione delle onde ultrasoniche, ed inoltre, in funzione delle frequenze utilizzate, possono portare alla produzione di specie radicaliche indesiderate [28].

## Estrazione di composti fenolici

Un buon esempio per evidenziare l'importanza dell'ottimizzazione dei parametri di estrazione con i DES (e la loro versatilità) è il confronto delle condizioni ottimali individuate da diversi gruppi di ricerca per l'estrazione di composti fenolici (acidi fenolici, flavonoidi e antocianine) da varie fonti vegetali (Tab. 4) [8]. Questa estrazione, normalmente svolta utilizzando miscele idroalcoliche o altri solventi organici, se condotta in presenza di DES fornisce risultati al-



Composto target	Fonte	DES	Rapporto molare	H <sub>2</sub> O	Condizioni di estrazione				Rif.
					Tecnica	liq/sol (ml/g)	T (°C)	t (min.)	
Acidi fenolici	<i>Lonicera japonica</i>	Colina cloruro-1,3 butandiolo	1:6	10% v/v	MW	9	60	20	[29]
	<i>Prunella vulgaris</i>	Colina cloruro etilen glicole	1:4	30-40% v/v	R	14	86	46	[30]
	<i>Herba Artemisiae scopariae</i>	Tetrametilammonio cloruro-urea	1:1	50% v/v*	US	10	25	30	[31]
Catechine	Tè verde	Colina cloruro etilen glicole	1:5	30% v/v	R	16	75	30	[32]
	<i>Camelia sinensis</i>	Colina cloruro acido lattico	1:2	20% v/v	MW	35	66	8	[33]
	Bucce d'uva	Colina cloruro acido ossalico	1:1	25% w/w	US	10	65	50	[34]
Antocianine	Bucce d'uva	Acido citrico maltosio	4:1	70% w/w	US	8,3	25	45	[35]
	Bucce d'uva	Colina cloruro-acido ossalico	1:1	25% w/w	US	10	65	50	[34]

Tab. 4 - Parametri di estrazione ottimizzati per l'estrazione di diverse classi di composti fenolici a partire da varie matrici vegetali (\*miscela H<sub>2</sub>O/MeOH 60:40 v/v)

quanto variabili (in termini di efficienza e selettività) in base alla composizione, al contenuto di acqua, alle condizioni di estrazione ed alla biomassa impiegata. Per ognuno degli studi riportati, al fine di individuare la miscela più efficace e selettiva verso una specifica classe di composti (o singola molecola) è necessario tenere in considerazione tutti i parametri sopra citati, poiché tutti influiscono, sebbene in misura diversa. Ciò che emerge osservando le caratteristiche delle miscele ottimizzate riportate in tabella è che non si delinea nessun andamento regolare o prevedibile in funzione dei parametri ottimali.

Al fine di migliorare ulteriormente l'efficienza del processo si è sfruttata la sinergia con tecniche di trasferimento energetico: riscaldamento tradizionale (R), microonde ed ultrasuoni. È stato inoltre modificato il rapporto solvente/matrice (liq/sol), i tempi e le temperature di estrazione. Anche in questo caso i parametri ottimali differiscono molto di caso in caso, con rapporti tra la miscela estraente e la matrice che vanno dai 8,3 a 35 ml/g, temperature che variano dai 25 a 86 °C e tempi compresi tra gli 8 e i 50 minuti. È inoltre fondamentale notare che non esiste una tecnica di trasferimento energetico in assoluto superiore alle altre, la loro efficacia è infatti anch'essa dipendente dal composto d'interesse, dalla matrice

di partenza e dal DES a cui viene accoppiata [8]. Tuttavia, attraverso questo fine processo di ottimizzazione, in tutti i casi riportati è stato possibile raggiungere rese o selettività di estrazione per specifici composti target superiori rispetto ai metodi di riferimento convenzionali, confermando così le grandi potenzialità applicative dei DES.

### DES: potenzialità e criticità

Nonostante i DES vengano comunemente considerati solventi *green* in quanto non volatili (non VOC) e costituiti da componenti non tossici e abbondanti in natura, anch'essi presentano delle problematiche che ne potrebbero impedire o limitare l'utilizzo su larga scala e per determinate applicazioni commerciali, tra queste:

- inferiore inerzia chimica rispetto ai liquidi ionici e altri solventi organici. Sono stati infatti riportati casi in cui i componenti del DES partecipano alla reazione chimica portando alla formazione di sottoprodotti [15];
- difficoltà nella fase di recupero dei componenti disciolti dal DES. Come nel caso dei liquidi ionici la non volatilità di questi solventi li rende poco adatti per il recupero quantitativo dei prodotti di reazione o dei componenti estratti. Non essendo possibile

eliminarli per evaporazione (se non in condizioni di vuoto spinto e/o alte temperature), aumenta significativamente la complessità ed il costo della separazione. Nei casi migliori è possibile isolare il prodotto abbassandone la solubilità nel solvente eutettico per semplice aggiunta di acqua e recuperandolo quindi per precipitazione. In altri casi è possibile recuperare alcuni prodotti idrofobici attraverso estrazioni liquido-liquido con solventi organici immiscibili nei DES, riproponendo però le problematiche legate all'ambiente e alla salute [36]. Per i composti fenolici sono state invece proposte separazioni tramite colonna cromatografica che però comportano un sensibile aumento dei costi e del tempo dell'estrazione [37]. In entrambi questi casi il recupero dal DES causa una sensibile riduzione della resa, questo probabilmente a causa della forte rete di legami idrogeno tra i componenti del DES e i soluti. È infatti importante tenere presente che nella maggior parte degli studi di sintesi o di estrazione svolti in DES le rese riportate vengono determinate attraverso quantificazioni analitiche (e.g. tramite HPLC) che non prevedono la separazione dei composti. È quindi fondamentale continuare la ricerca al fine di sviluppare metodi alternativi per il recupero efficace, sicuro e poco costoso dei composti disciolti, soprattutto per le applicazioni in cui il DES non può essere utilizzato direttamente come mezzo disperdente delle formulazioni finali (e.g. cosmesi);

- scarsa conoscenza delle proprietà eco-tossicologiche dei DES in quanto struttura supramolecolare. Mentre i singoli componenti che tipicamente costituiscono i DES sono ben caratterizzati, le proprietà della miscela eutettica sono ancora ignote. Sono stati svolti alcuni studi per determinare l'attività antibatterica, la fitotossicità, la biodegradabilità e la tossicità verso organismi invertebrati e linee cellulari di un gruppo ristretto di DES [38-40], ma questi risultati sono ancora parziali e talvolta non coerenti tra loro, indicando che molto altro lavoro è necessario al fine di caratterizzare completamente questa classe di solventi. È infatti emerso durante questi studi come le caratteristiche eco-tossicologiche del DES possano differire anche in maniera sostanziale rispetto a quelle dei singoli componenti grazie alla struttura intermolecolare che lo contraddistingue. In alcuni casi, come per l'attività antibatterica, la tossicità dei DES è risultata superiore a quella dei

singoli componenti. Questo risultato è probabilmente dovuto alla capacità del DES di interagire con le funzioni polisaccaridiche delle membrane cellulari causandone la disgregazione secondo un meccanismo non ancora completamente chiarito ma analogo a quello che veniva riscontrato per i liquidi ionici [39-41]. In altri casi invece si osserva un andamento opposto, come nel caso descritto da Q. Wen *et al.* [40] in cui la fitotossicità verso *Allium sativum* del DES costituito da colina cloruro e glicerolo era risultata molto inferiore rispetto a quella di entrambe i componenti.

## Conclusioni

I DES sono una nuova classe di solventi a basso impatto ambientale che, nel corso degli ultimi anni, si è rapidamente diffusa nel mondo della chimica grazie ai numerosi vantaggi che li caratterizzano. Nonostante questo, molte sfide rimangono ancora aperte e molto spazio è disponibile per ulteriori ricerche riguardo a:

- preparazione di nuovi DES con caratteristiche chimiche specifiche (e.g. DES idrofobici) [42] o DES per solubilizzare la cellulosa dove la combinazione urea/ammonio tiocianato era più efficiente di urea/guanidina cloridrato, fornendo nanofibre con ottime proprietà meccaniche [43];
- nuove applicazioni in ambito estrattivo sfruttando l'effetto sinergico con le microonde [44] e gli ultrasuoni [45];
- nuovi sviluppi in agricoltura e nella preparazione di materiali innovativi;
- completa caratterizzazione e classificazione in base alle proprietà eco-tossicologiche e biodegradabilità. Studi di relazione composizione/struttura e biocompatibilità/tossicità;
- sviluppo di nuove tecniche efficaci e poco costose per il recupero dei soluti dalla miscela solvente.

Le opportunità di applicazione e ricerca in questo campo sono quindi molteplici e promettenti, e puntano a risolvere molte delle problematiche collegate all'utilizzo dei solventi tradizionali sia su piccola scala che a livello industriale.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] A.P. Abbott *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9142.
- [2] D.V. Wagle *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, 2016, **120**, 6739.



- [3] Y.H. Choi *et al.*, *Plant Physiology*, 2011, **156**, 1701.
- [4] A.P. Abbott *et al.*, *Chem. Comm.*, 2003, **70**.
- [5] E. Smith *et al.*, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 11060.
- [6] M.C. Gutiérrez *et al.*, *Langmuir*, 2009, **25**, 5509.
- [7] G.J. Dai *et al.*, *Food Chem.*, 2015, **187**, 14.
- [8] M. Ruesgas-Ramón *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2017, **65**, 3591.
- [9] X. Ge *et al.*, *J. Mater. Chem. A*, 2017, **5**, 8209.
- [10] N. Guajardo *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 1020.
- [11] H. Renet Lobo *et al.*, *Green Chem. Letters and Review*, 2012, **5**, 487.
- [12] R. Sheldon *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 1.
- [13] P. Domínguez de María *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2011, **15**, 220.
- [14] D. Lindberg *et al.*, *J. Biotechnol.*, 2010, **147**, 169.
- [15] J.T. Gorke *et al.*, *Chem. Commun.*, 2008, **14**, 1235.
- [16] L.L. Sze *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 2117.
- [17] Y.H., Choi *et al.*, *Plant Physiol.*, 2011, **156**, 1701.
- [18] H.G. Morrison *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 2009, **378**, 136.
- [19] Q. Zhang, *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 7108.
- [20] I.M. Aroso *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2016, **98**, 57.
- [21] K.Shahbaz *et al.*, *J. Appl. Sci.*, 2010, **10**, 3349.
- [22] Q. Zeng *et al.*, *Analyst*, 2014, **138**, 2565.
- [23] A.K. Das *et al.*, *Carbohydr. polym.*, 2016, **136**, 930.
- [24] Y.R. Lee *et al.*, *J. Ind. Eng. Chem.*, 2016, **39**, 87.
- [25] A. Paiva *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 2405.
- [26] M.H. Zainal-Abidin *et al.*, *Analytica Chimica Acta*, 2017, **979**, 1.
- [27] P. Garcia-Salas *et al.*, *Molecules*, 2010, **15**, 8813.
- [28] G. Cravotto *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* 2006, **35**, 180.
- [29] X. Peng *et al.*, *Sep. Purif. Technol.*, 2016, **157**, 249.
- [30] B. Xia *et al.*, *Anal. Methods*, 2015, **7**, 9354.
- [31] H.E. Park *et al.*, *Anal. Lett.*, 2014, **47**, 1476.
- [32] H. Zhang *et al.*, *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2014, **30**, 37.
- [33] J. Li *et al.*, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 93937.
- [34] M.Cvjetko Bubalo *et al.*, *Food Chem.*, 2016, **200**, 159.
- [35] X.L. Qi *et al.*, *Ind. Crops Prod.*, 2015, **70**, 142.
- [36] Y. Dai *et al.*, *J. Nat.Prod.*, 2013, **76**, 2162.
- [37] Y. Dai *et al.*, *Anal.Chem.*, 2013, **85**, 6272.
- [38] K. Radošević *et al.*, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2015, **112**, 46.
- [39] M. Hayyan *et al.*, *Chemosphere*, 2013, **90**, 2193.
- [40] Q. Wen *et al.*, *Chemosphere*, 2015, **132**, 63.
- [41] C. Samorì *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 1888.
- [42] C. Florindo *et al.*, *Fluid Phase Equil.*, 2017, **448**, 135.
- [43] P. Li *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 2846.
- [44] Microwave-assisted extraction for bioactive compounds: Theory and practice, F. Chemat, G. Cravotto (Eds.), Springer Science, 2013, vol. 12.
- [45] G. Cravotto, *et al.*, *Innovative Food Process. Tech.*, 2016, **1**, 3.

### Deep Eutectic Solvents: New Generation of Ionic Liquids

Deep Eutectic Solvents (DES) are seen as a new generation of ionic liquids because they display similar chemico-physical properties, such as low volatility, conductivity and high solvent power, as compared to traditional media. Moreover, they can boast of lower costs, easier preparation and safer components. These features mean that DES have rapidly gained attention leading to new applications being developed in several fields of chemistry. In fact, DES are excellent media for biotransformations, organic syntheses and material preparations as they can replace VOCs (volatile organic compound) and poorly effective organic solvents. One of the most promising applications of DES is the extraction of natural compounds from biomass. Some issues with DES use still exist despite their recent and huge successes. For example, the eco-toxicological characterization of DES must be completed and the recovery of natural compounds from extraction media still requires further investigation.