

NHỮNG KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU VỀ THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA CỦ NGHỆ VÀNG (*CURCUMA LONGA*. L) THU HÁI Ở TỈNH CHAMPASACK LÀO

PRIMARY STUDY OF CHEMICAL COMPOUNDS OF *CURCUMA LONGA*. L FROM CHAMPASACK LAOS

Sesavanh Menvilay¹, Giang Thị Kim Liên², Đào Hùng Cường³

¹Trường Đại học Champasack Lào

²Đại học Đà Nẵng; giangkimlien@gmail.com

³Trường Đại học Sư phạm – Đại học Đà Nẵng

Tóm tắt - Tinh dầu củ nghệ vàng Champasack Lào thu được bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước, thành phần của tinh dầu được xác định bằng phương pháp GC-MS, các cấu tử chính gồm: Zingiberene (22,50%), Ar- tumerone (17,40%), Eucalyptol (15,66%). Thành phần hóa học của dịch chiết ethyl acetate được phân tích sơ bộ bằng phương pháp GC-MS, đã định danh được 16 cấu tử. Đồng thời, từ 1 phần đoạn của cao chiết ethylacetate nghệ vàng đã phân lập được cấu tử **M1** tinh sạch. Bằng việc phối hợp các phương pháp phổ: khối phổ (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều và hai chiều (¹H -NMR), (¹³C-NMR), COSY, phổ hồng ngoại IR cấu trúc của hợp chất này đã được xác định là Desmethoxycurcumin (C₂₀H₁₈O₅). Theo tra cứu tài liệu tham khảo, đây là công bố đầu tiên về thành phần hóa học của củ nghệ Lào

Từ khóa - Nghệ vàng Lào; Desmethoxycurcumin; Zingiberene; Ar- tumerone; Eucalyptol.

Abstract - The essential oil of the Curcuma Longa rhizomes from Champasack, Laos obtained by the steam distillation method contains these main components: Zingiberene (22.50%), Ar-tumerone (17.40%), Eucalyptol (15.66%) and other components that have not been identified. The constituents of ethylacetate extract from Laos' Curcuma Longa rhizomes have been investigated using GC/MS. 16 components have been identified and some other ones have not. Also, from this extract the compound **M1**-Desmethoxycurcumin (C₂₀H₁₈O₅ - DMC) has been isolated and its structure has also been determined using spectroscopic methods (MS, IR, 1D and 2D-COSY-NMR) and compared with reported data. According to references, this is the first report about chemical composition of Laos' Curcuma Longa. L.

Key words - Laos Curcuma Longa; Desmethoxycurcumin; Zingiberene; Ar- tumerone; Eucalyptol.

1. Đặt vấn đề

Từ lâu Curcumin đã được biết đến như là một hoạt chất có nguồn gốc từ thực vật đóng vai trò quan trọng trong nền công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm. Nhờ sự hỗ trợ của các phương pháp vật lý hiện đại như phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ proton, các phương pháp sắc ký chẳng hạn là phương pháp sắc ký khí, phương pháp sắc ký cột, phương pháp sắc ký bản mỏng, phương pháp sắc ký lỏng cao áp [1, 4, 5], phù hợp với việc nghiên cứu xác định thành phần hóa học và cấu trúc của chất curcumin trong củ nghệ. Nghệ là một trong những các loại cây rất phổ biến đã được sử dụng cách đây gần 4000 năm, bắt nguồn từ văn hóa AyerVeda tại Ấn Độ nó được thêm vào hầu hết các món ăn dù nó là thịt hay rau. Ngày nay nghệ là nguồn hóa chất quý, có giá trị kinh tế cao. Chính vì vậy, việc nghiên cứu chiết tách xác định thành phần hóa học và xác định cấu trúc của hợp chất được tách ra từ củ nghệ có ý nghĩa vô cùng quan trọng và cần thiết. Nhiều công trình nghiên cứu ở các nước trên thế giới đã nghiên cứu chiết tách curcumin từ củ nghệ, chất curcumin đó có hoạt tính sinh học cao như giải độc gan, hàn gắn vết thương, chống loét dạ dày, lưu thông và lọc máu, điều trị bệnh Alzheimer, kháng viêm... Ngoài ra, curcumin còn là chất chống oxy hóa mạnh, chống lão hóa hiệu quả, giảm cholesterol trong máu, kim hàm tế bào HIV-1 [2,3].

Do hoạt tính sinh học quý giá của chất curcumin nên việc nghiên cứu chiết tách, xác định thành phần hóa học, xác định cấu trúc và sử dụng curcumin đang được nhiều nước tiếp tục nghiên cứu sâu hơn. Trong đó có nghiên cứu về củ nghệ Lào nhưng chưa có công trình nghiên cứu nào nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc của chất curcumin

trong củ nghệ Lào. Do tầm quan trọng và ứng dụng của chất curcumin về nhiều mặt, việc nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc của curcumin trong củ nghệ Lào có ý nghĩa quan trọng khoa học, cũng như thực tiễn ứng dụng các loại nghệ Lào. Mặt khác, để giúp ngành nông nghiệp và công nghiệp của Lào chủ động được việc phát triển giống nghệ, nguồn nguyên liệu curcumin trong nước, giúp người dân hiểu sâu sắc về tầm quan trọng của cây và giải quyết việc làm cho người dân, phát triển kinh tế bền vững cho địa bàn tỉnh Champasack Lào và cũng như địa bàn bốn tỉnh miền Nam Lào.

Bài báo này trình bày kết quả nghiên cứu các điều kiện chiết và phân lập hợp chất curcumin từ cao chiết nghệ vàng Lào và xác định cấu trúc của nó bằng việc kết hợp các phương pháp hóa lý hiện đại.

2. Thực nghiệm

2.1. Nguyên liệu

Nguyên liệu: củ nghệ vàng được thu hoạch vào tháng 4/2015 tại tỉnh Champasak – Lào.

2.2. Hóa chất và thiết bị

Các dung môi: n-hexane, ethyl acetate (EtOAc), dichloromethane, methanol (MeOH), ...

Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng silicagel trắng sẵn Merck 60 F₂₅₄, thuốc hiện là vanillin trong axit sunfuric đặc. Sắc ký cột sử dụng silical gel cỡ hạt 0,04-0,063mm của hãng Merck.

Phổ hồng ngoại IR được đo trên thiết bị IMPACT 410 của hãng Nicolet Hoa Kỳ. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR: AVANCE 500 MHz của hãng Bruker, CHLB Đức

tại Viện Hóa học với TMS làm nội chuẩn cho ¹H và tín hiệu dung môi làm chuẩn cho ¹³C-NMR. Thiết bị sắc ký khí ghép nối khối phổ GC-MSAgilent 7890A/5975C tại Trung tâm Kỹ thuật Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng, số 2 Ngô Quyền, Đà Nẵng.

Các dụng cụ thiết bị khác: thiết bị chưng cất lôi cuốn hơi nước, máy cô quay chân không, cân phân tích, cốc thủy tinh, các loại pipet, giấy lọc, cột sắc ký, ...

2.3. Chưng cất và xác định thành phần hóa học của tinh dầu củnghệ vàng

Tinh dầu nghệ vàng được chưng cất từ nghệ tươi bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước. Các yếu tố ảnh hưởng đến lượng tinh dầu từ củ nghệ gồm tỷ lệ rắn (nguyên liệu)/lông (dung môi) và thời gian chưng cất.

2.3.1. Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chưng cất tinh dầu

a. Tỷ lệ rắn (nguyên liệu)/lông (dung môi)

100 gam nguyên liệu rắn từ củ nghệ tươi được chưng cất trong nước trong thời gian 2h với thể tích nước thay đổi từ 100 ml đến 500 ml.

b. Thời gian chưng cất

Chưng cất 100 gam nguyên liệu với tỷ lệ rắn/lông chọn được từ phần a, trong các thời gian khác nhau từ 2h đến 7h.

2.3.2. Xác định thành phần hóa học của tinh dầu củ nghệ vàng

Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ được xác định bằng phương pháp GC-MS.

2.4. Khảo sát thành phần hóa học

Chiết chưng ninh 500g bột nghệ vàng thu gom từ Champasack Lào trong hệ dung môi ethyl acetate: acetone với tỷ lệ (3:1). Sau khi chiết, lọc loại bỏ bã mẫu lấy dịch chiết,loại bột dung môi bằng máy cất quay chân không để lại 50 ml dịch chiết, loại bỏ tinh dầu ra khỏi dịch chiết bằng dung môi diethyl ether thu được dịch chiết nghệ vàng có màu nâu sẫm.

2.4.1. Định danh các cấu tử trong dịch chiết bằng phương pháp GC-MS

Một phần dịch chiết được được phân tích bằng thiết bị GC-MS. So sánh các thông số về thời gian lưu của các cấu tử thu được với thư viện các chất chuẩn, độ trùng lặp đạt trên 98% để định danh các chất.

2.4.2. Phân lập và xác định cấu trúc curcumin

Phần dịch chiết còn lại cô đuổi dung môi thu được cao chiết. Tiến hànhphân tách và tinh chế 5g cao chiết bằng phương pháp sắc ký cột, kết hợp với sắc ký lớp mỏng với các hệ dung môi thích hợp. Chất hấp phụ được sử dụng trong sắc ký cột là silicagel 60 F₅₂₄ hãng Merck [1].

Hệ dung môi thích hợp dùng để phân lập chất là hệ n- hexane: ethylacetate với tỷ lệ thay đổi từ (65:35) đến (15:85). Phân đoạn thu gom từ các bình hứng35 – 82 cho một vết sắc ký tròn đều với màu vàng đậm. Kết tinh lại và cho hơi dung môi, thu được chất rắn sạch màu vàng, ký hiệu là M1, có khối lượng là 0,48g (chiếm 9,6% so với khối lượng cao chiết khô) và R_f = 0,625.

Phổ khối MS của chất **M1** cho pic ion phân tử [M-H]⁺ có số khối m/z = 337.

Phổ hồng ngoại IR của chất M1 cho các tín hiệu đặc trưng tại ν (cm⁻¹): 3308; 1574; 1510; 1436; 1271; 1139; 967; 824.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Kết quả xác định thành phần hóa học trong tinh dầu củ nghệ vàng Lào

3.1.1. Kết quả khảo sát các điều kiện chưng cất tinh dầu

a. Tỷ lệ rắn/lông

Kết quả chưng cất tinh dầu với các tỷ lệ rắn/lông khác nhau được trình bày trên Bảng1.

Bảng 1. Kết quả chưng cất tinh dầu với các tỷ lệ rắn/ lông khác nhau

TT	Khối lượng nghệ (g)	Thể tích nước (mL)	Thời gian chiết (giờ)	Thể tích tinh dầu (mL)	Hàm lượng tinh dầu (%)
1	100	100	2	0,2	0,2
2	100	200	2	0,4	0,4
3	100	300	2	0,5	0,5
4	100	400	2	0,5	0,5
5	100	500	2	0,5	0,5

Từ kết quả ở Bảng 1 cho thấy: ở tỷ lệ rắn/ lông = 100 g nghệ/300 ml dung môi thì thể tích tinh dầu và hàm lượng tinh dầu thu được là lớn nhất (0,5 ml, ứng với hàm lượng 0,5%). Sử dụng tỷ lệ này cho nghiên cứu tiếp theo.

b. Thời gian chưng cất

Kết quả chưng cất tinh dầu với tỷ lệ rắn/lông = 100 g nghệ/300 ml dung môi được lựa chọn ở Mục a,với các thời gian chưng cất khác nhau được trình bày trên Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả chưng cất tinh dầu với các thời gian chưng cátkhác nhau

STT	Khối lượng nghệ (g)	Thể tích nước (mL)	Thời gian chiết (giờ)	Thể tích tinh dầu (mL)	Hàm lượng tinh dầu (%)
1	100	300	2	0,5	0,5
2	100	300	3	0,5	0,5
3	100	300	4	0,6	0,6
4	100	300	5	0,7	0,7
5	100	300	6	0,8	0,8
6	100	300	7	0,8	0,8

Kết quả ở Bảng 2cho thấy tinh dầu đạt thể tích và hàm lượng lớn nhất (0,8%) ở điều kiện chưng cất với tỷ lệ rắn/lông (tỷ lệ khối lượng nghệ trong nước) là 100g nghệ/ 300ml nước trong thời gian 6 giờ. Khi thời gian chưng cất tiếp tục tăng thì hàm lượng tinh dầu không tăng nữa.

3.1.2. Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ vàng Lào

Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ vàng Lào được trình bày trên Bảng 3.

Bảng 3. Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ vàng Lào

STT	RT(phút)	Tên công thức hóa học	Area(%)
1	4,879	a-Pinene	0,41
2	5,128	Camphene	0,06
3	5,426	p-Phellandrene	0,04
4	5,532	P-Pinene	0,14
5	5,928	a - Phellandrene	0,12
6	6,091	(+)-4-Carene	0,13
7	6,472	Eucalyptol	15,66

8	6,701	1,4-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	0,08
9	7,161	Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene) -	2,39
10	7,202	Benzene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-	0,08
11	7,544	2,6-Dimethyl-1,3,5,7-octatetraene, E, E-	0,02
12	8,190	Bicyclo[2.2.1] heptan-2-one, 1,7,7- trimethyl-, (1s)-(Camphor)	0,18
13	8,458	Isobomeol	0,13
14	8,605	Bomeol	0,08
15	8,735	3-Cyclohexen-1 -ol, 4-methyl-1-(1-methylethyl)-	0,24
16	9,646	2-Cyclohexen-1 -ol, 2-methyl-5 -(1-methylethenyl)-	0,04
17	13,096	Cyclohexane, 1 -ethenyl-1 -methyl-2,4- bis(1 -methylethenyl)-,[1S-(1.alpha.,2.beta.,4.beta.)] -	0,17
18	13,955	Caryophyllene	1,06
19	14,942	alpha -Caryophyllene	4,34
20	15,385	Benzene, 1-(1,5-dimethyl -4 -hexenyl) - 4-methyl-	2,03
21	16,070	1,3-Cyclohexadiene, 5-(1,5-dimethyl -4 -hexenyl)-2-methyl-, [S-(R*,S*)]- (Zingiberene)	22,50
22	16,252	Cyclohexene-1 -methyl -4 -(5-methyl -1- methylene-4-hexenyl) - (S)	2,06
23	16,789	Cyclohexene -3-(1,5 -dimethyl -4 - hexenyl)- 6-methylene-[S-(R*, S*)]	11,03
24	17,544	Gamma. - Elemene	0,37
25	20,587	Ar-tumerone	17,40
26	20,687	Tumerone	5,98
27	21,348	Curlone	3,49
28	21,580	6,10-Dimethyl-3 -(1 -mrthylethyl)-6- cyclodecen-1,4-dione(Curdione)	0,04

Kết quả trong Bảng 3 cho thấy, đã xác định được 28 cấu tử trong tinh dầu nghệ vàng Lào. Trong đó, tropone chiếm hàm lượng cao nhất Zingiberene (22,50%), tiếp theo là Ar-tumerone (17,40%) và Eucalyptol (15,66%) đây là những chất có hoạt tính sinh học rất cao [6, 7]. Kết quả này phù hợp với các công bố về thành phần tinh dầu nghệ vàng của Việt Nam. Theo tài liệu, số lượng cấu tử được phát hiện trong tinh dầu nghệ vàng thu hái từ Đồng Nai, Quảng Nam, Nghệ An, Bình Dương Việt Nam ít hơn so với trong tinh dầu nghệ vàng Lào [6, 7].

3.2. Thành phần hóa học của dịch chiết

Các cấu tử trong dịch chiết ethylacetate định danh bằng phương pháp GC-MS được trình bày trên Bảng 4.

Kết quả thu được ở Bảng 4 cho thấy, bằng phương pháp GC-MS đã định danh được 16 cấu tử trong đó cấu tử có hàm lượng nhiều nhất là Ar-tumerone (17,19%). Các cấu tử còn lại chưa được định danh chiếm 47,34%.

Bảng 4. Thành phần hóa học của củ nghệ vàng trong dung môi ethylacetate

STT	RT(phút)	Tên công thức hóa học	Area(%)
1	5,888	Eucalyptol	0,53
2	7,114	Phenol, 2-methoxy-	0,35
3	8,090	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one, 1,7,7-trimethyl-, (1R)-	0,10
4	8,341	Isobomeol	0,13
5	8,739	3 -cyclohexene-1 -ol, 1 -methyl-4-(1 - methylethylidene) -	0,12
6	8,638	Benzenmethanol	2,24
7	9,638	Benzofuran	1,06
8	11,576	2-methoxy-4-vinylphenol	1,89
9	14,631	Caryophyllene	0,83
10	16,004	1,6,10-dodecatriene	0,32
11	17,092	Benzene, 1-(1,5-dimethyl -4 -hexenyl) -4 - methyl-	6,06
12	17,635	1,3-cyclohexadiene, 5-(1,5-dumethyl-4- hexenyl)-2-methyl-3 -methylene	5,82
13	21,759	Benzene, 1 -methyl-3 -(1 -mrthylethyl)-	1,79
14	27,001	Ar-tumerone	17,19
15	27,208	Tumerone	7,30
16	29,272	Curlone	6,93
17		Các cấu tử chưa định danh	47,34

3.3. Xác định cấu trúc của chất M1

Các tín hiệu trên phổ IR cho phép dự đoán các nhóm chức của chất **M1** như được trình bày tại Bảng5.

Bảng 5. Phân tích phổ hồng ngoại (IR) của chất M1

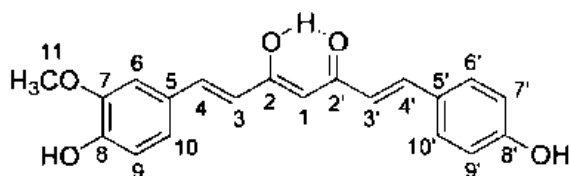
STT	v (cm ⁻¹) của chất M1	v (cm ⁻¹) theo tài liệu [4]	Dự kiến nhóm chức
1	3308	3600-3300	-OH (alcol)
2	1574; 1510	1600-1400	C=C (nhân benzen)
3	1436	1475-1300	C-H
4	1271; 1139; 967; 824	1295- 650	R ₂ C=CHR, Ar-H

Phổ khối của chất **M1** cho pic phân tử [M-H]⁺ có số khối m/z = 337, ứng với khối lượng phân tử của chất M1 là 338.

Phổ ¹H-NMR của chất **M1** cho thấy tín hiệu của 18 proton, phổ ¹³C-NMR cho thấy tín hiệu của 20 nguyên tử C kết hợp với phổ MS cho phép dự đoán CTPT của chất **M1** là C₂₀H₁₈O₅. Các tín hiệu đối xứng trên phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR, với các số lượng proton và C trong phân tử M1 hoàn toàn tương ứng với số lượng proton và C có mặt trong phân tử Desmethoxycurcumin (C₂₀H₁₈O₅). Ở vùng trường cao có 1 tín hiệu proton, trong đó có một pic đơn (s) ở độ dịch chuyển 3,88ppm là tín hiệu của nhóm(-OCH₃), ở vùng trường thấp 5,90-6,85ppm có 7 tín hiệu proton. Trên phổ NMR hai chiều xuất hiện các tương tác proton-proton: H-4, H-3; H4', H3'; H-10, H-9; H-10', H-9'; H-6', H7', phù hợp với các tương tác trong phân tử của chất Desmethoxycurcumin.

Cấu trúc của chất **M1** được khẳng định nhờ việc so sánh với chất Desmethoxycurcumin (Hình 1) được tổng hợp

theo tài liệu [5, 8, 9]. Các công trình công bố trên thế giới cho thấy chất curcumin có hoạt tính sinh học cao, chống oxy hóa mạnh, là chất chống oxy hóa mạnh, có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư thể hệ mới, an toàn và không gây tác dụng phụ [5, 8, 9].



Hình 1. Công thức cấu tạo của desmethoxycurcumin (DMC) ($C_{20}H_{18}O_5$, $M=338$)

Các số liệu phổ 1H -NMR của chất **M1** (MeOD, 500 MHz) và chất so sánh ($CDCl_3$, 500 MHz) được trình bày trên Bảng 6.

Bảng 6. Phổ 1H -NMR (MeOD, 500 MHz) của chất **M1**

Vị trí C	δH (ppm) của chất M1	δc (ppm) của desmethoxy-curcumin [8]
1	5,90 (brs)	5,78
2/2'		
3/3'	6,55(d; 15,5)/ 6,58 (d; 15,5)	6,46 (d; 15,8;2H)
4/4'	7,53(d; 15,5)/ 7,54(d; 15,5)	7,57/7,59
5/5'		
6/6'	7,45(d; 8,5)/ 7,17(brs)	7,10 (dd; 8,2)/7,03 (d; 1,5)
7/7'	7,07(d; 8,5; 2H)	6,91 (d; 8,2;2H)
8/8'		
9/9'	6,80(d; 8,5)/ 6,80(d; 8,5)	6,84 (d; 8,5;2H)
10/10'	7,45(d; 8,5)/ 6,80(br d; 8,5)	7,44 (d; 8,5)/6,91 (d; 8,2)
OCH ₃	3,88(s;3H)	3,93 (s;3H)

Các số liệu phổ ^{13}C -NMR của chất **M1** (MeOD, 125MHz) và chất so sánh ($CDCl_3$, 125MHz) được trình bày trên Bảng 7. Trong quá trình đo phổ ^{13}C -NMR, dung môi sử dụng cho chất M1 là MeOD và dung môi sử dụng cho Desmethoxy-curcumin trong tài liệu tham khảo là $CDCl_3$, điều này lý giải tại sao có sự chênh lệch độ chuyển dịch hóa học của 1 số tín hiệu C giữa chất **M1** và chất so sánh.

Bảng 7. Phổ ^{13}C -NMR (MeOD, 125MHz) của chất **M1**

Vị trí C	δc ppm 125 MHz chất M1	δc Desmethoxy-curcumin [8]
1	102,0	101,2
2/2'	184,7/184,8	183,6 (2C)
3/3'	122,0/122,3	122,8/122,9
4/4'	142,1/141,8	147,0/146,9
5/5'	128,0/128,6	127,9/127,7
6/6'	111,8/131,1	109,7 / 140,6
7/7'	149,3/ 116,8	146,8/115,9

8/8'	150,3/161,0	147,9/157,6
9/9'	116,5/116,8	114,8/114,8
10/10'	124,0/131,1	129,9/140,1
OCH ₃	56,4	55,9

4. Kết luận

1. Đã khảo sát và tìm được điều kiện chưng cất tinh dầu củ nghệ bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước, cho hàm lượng tinh dầu lớn nhất (0,8%) như sau:

- Tỷ lệ rắn/lỏng = 100 g nghệ/300 ml dung môi;
- Thời gian chưng cất: 6h.

2. Đã xác định được thành phần hóa học của tinh dầu củ nghệ vàng Lào, trong đó tropone chiếm hàm lượng cao nhất Zingiberene (22,50%), tiếp theo là Ar-tumerone (17,40%) và Eucalyptol (15,66%) đây là những chất có hoạt tính sinh học rất cao.

3. Bằng phương pháp GC-MS đã định danh được 16 cấu tử trong dịch chiết ethylacetate, trong đó cấu tử có hàm lượng nhiều nhất là Ar-tumerone (17,19%).

4. Từ cao chiết ethyl acetate đã phân lập và xác định được cấu trúc của Desmethoxycurcumin (DMC), cấu tử này có khối lượng khá lớn, chiếm hàm lượng 9,6% so với khối lượng cao chiết khô.

Theo các tra cứu tài liệu, đây là các kết quả nghiên cứu đầu tiên về thành phần hóa học của củ nghệ vàng Lào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Kim Phi Phụng, *Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, 2007.
- [2] Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học Hà Nội, 2004.
- [3] Nguyễn Văn Đàn, Ngô Ngọc Khuyến, *Hợp chất thiên nhiên dùng làm thuốc*, NXB Y học Hà Nội, 1999.
- [4] GS.TS KH. Từ Văn Mặc, *Phân tích hóa lý phương pháp phổ nghiệm nghiên cứu cấu trúc phân tử*, NXB khoa học và kỹ thuật Hà Nội, 2003.
- [5] T. Kosuge, H. Ishida, H. Yamasaki, Studies on active Substances in the Herbs Used for Oketsu "Stagnant blood" in Chinese Medicine. III. On the anticoagulative principles in curcuma rhizoma, *Chem.ABull.* 33 (4), 1985, p. 1499-1502.
- [6] Phan Thị Hoàng Anh, *Nghiên cứu quy trình chiết tách, tổng hợp dẫn xuất và xác định tính chất, hoạt tính của tinh dầu và curcumin từ cây nghệ vàng (Curcuma Long L.) Bình Dương*, Luận án tiến sĩ kỹ thuật. 2013.
- [7] Trần Thị Việt Hoa, Trần Thị Phương thảo, Vũ Thị Thanh Tâm, Thành phần hóa học và tính kháng oxy hóa của nghệ đen (*Curcuma zedoaria* Berg.) trồng ở Việt Nam, *Tạp chí Phát triển KH&CN*, Tập 10, số 04, 2007, trang 37-46.
- [8] Wisut Wichitnithad 1, Ubonthip Nimmannit 1,2, Sumrit Wacharasindhu 3 and Pomchai Rojsitthisak, Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Succinate Prodrugs of Curcuminoids for Colon Cancer Treatment, *Molecules*, 16, 2011, p. 1888-1900.
- [9] Tomoko KITA, Shinsuke IMAI, Hiroshi SAWADA, Hidehiko KUMAGAI & Haruo SETO, The Biosynthetic Pathway of Curcuminoid in Turmeric (*Curcuma longa*) as Revealed by ^{13}C -Labeled Precursors, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry Journal*, Volum 72, Issue 7, 2008, p. 1789-1798.