

# Tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin

Trần Thanh Hà<sup>1</sup>, Trần Thị Tuyết<sup>2</sup>, Hoàng Thị Ngọc Anh<sup>2</sup>, Lê Thị Phương<sup>1</sup>, Phạm Hải Long<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hà<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Dược Liệu, 3B Quang Trung, phường Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Đại Nam, 1 phố Xóm, phường Phú Lương, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 1/4/2025; ngày chuyển phản biện 3/4/2025; ngày nhận phản biện 16/4/2025; ngày chấp nhận đăng 22/4/2025

## Tóm tắt:

Tetrahydrocurcumin (THC) có tên khoa học là 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane-3,5-dione, công thức thực nghiệm là  $C_{21}H_{24}O_6$  và khối lượng phân tử là 372 g/mol, là một beta-diketone tự nhiên có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, được phân lập từ nghệ hoặc bán tổng hợp từ curcumin. THC có hoạt tính ức chế quá trình peroxy lipid ở màng hồng cầu do tert-butyl hydroperoxide gây ra mạnh hơn curcumin, đồng thời cải thiện stress oxy hóa trong thận. Hơn thế nữa, THC còn có hoạt tính chống viêm, oxy hoá, làm chậm quá trình lão hoá da và tạo sắc tố da. Trong bài báo này, THC được bán tổng hợp từ curcumin bằng hai phương pháp. Ở phương pháp thứ nhất, curcumin được acetyl hoá với anhydric acetic trong pyridin thu được curcumin acetyl (1); sau đó, tạo thành THC acetyl (2) bằng cách sử dụng xúc tác hydro hóa 10%Pd/C trong dung môi EtOH ở nhiệt độ phòng, tiếp theo phản ứng deacetyl hoá với NaOH 8% ở pH 9 thu được THC (3). Phương pháp thứ hai sử dụng xúc tác hydro hóa với sự có mặt của 10% Pd/C trong dung môi hoặc EtOH/NaOH<sub>rắn</sub>, hoặc EtOH/NH<sub>4</sub>OH 25% ở nhiệt độ phòng, thu được THC (3) với hiệu suất cao. Cấu trúc của các chất được xác định bằng các phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và sắc ký lỏng - ion hóa phun điện - phổ khối (LC-ESI-MS).

**Từ khoá:** bán tổng hợp, *Curcuma longa* L., curcumin, tetrahydrocurcumin.

**Chỉ số phân loại:** 1.4, 2.4, 3.4

## The synthesis of tetrahydrocurcumin from curcumin

Thanh Ha Tran<sup>1</sup>, Thi Tuyen Tran<sup>2</sup>, Thi Ngoc Anh Hoang<sup>2</sup>, Thi Phuong Le<sup>1</sup>, Hai Long Pham<sup>1</sup>, Thi Ha Nguyen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Medicine Materials, 3B Quang Trung Street, Cua Nam Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Dai Nam University, 1 Xom Street, Phu Luong Ward, Hanoi, Vietnam

Received 1 April 2025; revised 16 April 2025; accepted 22 April 2025

## Abstract:

Tetrahydrocurcumin (THC) is 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane-3,5-dione with the empirical formula  $C_{21}H_{24}O_6$  and a molecular weight 372 g/mol, and is a bioactive beta-diketone compound. It can be isolated from turmeric (*Curcuma longa* L.) or semi-synthesised from curcumin. THC could inhibit lipid peroxidation in erythrocyte membranes induced by tert-butyl hydroperoxide, showing a greater effect than curcumin, as well as ameliorate oxidative stress-induced renal injury. In addition, THC possesses anti-inflammatory, antioxidant, and anti-aging activities. In this article, THC was semi-synthesised from curcumin using two methods. In the first approach, curcumin was acetylated with acetic anhydride in pyridine to afford curcumin acetyl (1) to form THC-acetyl (2) via the catalytic hydrogenation using 10% Pd/C in EtOH at room temperature, followed by deacetylation with NaOH 8% at pH 9 to yield THC (3). In the second method, catalytic hydrogenation in the presence of 10% Pd/C in solvent or EtOH/NaOH (solid), or EtOH/NH<sub>4</sub>OH 25% at room temperature to obtain THC (3) in good yields. The structures of the compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry (LC-ESI-MS).

**Keywords:** *Curcuma longa* L., curcumin, semi-synthesis, tetrahydrocurcumin.

**Classification numbers:** 1.4, 2.4, 3.4

\*Tác giả liên hệ: Email: nguyenthihavdl2005@gmail.com

## 1. Đặt vấn đề

Curcumin là thành phần chính của curcuminoid, hoạt chất chính trong thân rễ nghệ (*Curcuma longa* L.) chiếm khoảng 3-6%, trong đó curcumin chiếm khoảng 70-80% về khối lượng, thường được sử dụng làm gia vị, vị thuốc từ khoảng năm 800 sau công nguyên tại Ấn Độ. Ở cuối thế kỷ XX, curcumin được chứng minh có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, chất chống nguyên sinh và kháng khuẩn [1]. Ngoài ra, curcumin còn có tác dụng chống ký sinh trùng, chống co thắt, chống viêm, có khả năng chống ung thư tiềm năng và cũng được sử dụng trong mỹ phẩm [2]. Tuy nhiên, khả năng hòa tan trong dung môi kém, sinh khả dụng rất thấp là một hạn chế do cấu tạo của curcumin là hệ thống vòng thơm với các polyphenol được nối bởi hai nhóm cacbonyl  $\alpha$ ,  $\beta$  - chưa bão hòa [3]. Trong khi đó, tetrahydrocurcumin hay curcumin trắng (THC) có thể cải thiện được một số hạn chế của curcumin [4]. Các nghiên cứu chỉ ra, THC có hoạt tính chống oxy hóa, chống tiểu đường, bảo vệ tế bào mạnh hơn curcumin trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh ung thư khác nhau. Ngoài ra, THC cũng là sản phẩm chính của quá trình chuyển hóa của curcumin trong cơ thể, có độ ổn định hóa học trong nước tốt và dễ hấp thu qua đường tiêu hóa hơn curcumin [5, 6]. Tăng cường bài tiết ra insulin, có tác dụng hạ cholesterol trong máu [7]. Một số nghiên cứu đã chứng minh THC có khả năng chống viêm, chống oxy hóa, làm chậm quá trình lão hóa da và tạo sắc tố da [8, 9]. Với những hoạt tính kể trên, THC đã và đang là hợp chất khá tiềm năng để phát triển làm nguyên liệu hoá dược, đặc biệt làm nguyên liệu bào chế mỹ phẩm.

Hiện nay, phương pháp phổ biến để điều chế THC là phương pháp sinh học và hóa học. Phương pháp sinh học là sử dụng nấm nội sinh trong thân rễ của củ nghệ, cho hiệu suất chuyển hoá thấp, hiệu quả không cao và khó triển khai sản xuất ở quy mô lớn [3]. Phương pháp hóa học chủ yếu được sử dụng để điều chế THC bằng phản ứng khử hoá nối đôi ở vị trí C-3,4 để thu được THC [1, 10], tuy nhiên do khả năng hoà tan kém, cấu trúc có chứa hai nhóm keton dễ bị khử hoá tạo thành nhóm hydroxyl ảnh hưởng đến độ tinh khiết của sản phẩm. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều sử dụng tác nhân khử hoá là  $H_2$  được hấp phụ trên bề mặt xúc tác Pd/C, Raney-Nickel (Al/Ni) trong dung môi EtOAc với áp suất 2 bar ở điều kiện nhiệt độ  $50^\circ C$ , trong thời gian 16 giờ, hoặc với  $CH_3COCH_3$  dưới điều kiện áp suất 1 atm trong thời gian phản ứng là 3 giờ, hiệu suất thu được là 70% [11, 12].

Tại Việt Nam, có một số tác giả đã nghiên cứu tổng hợp THC bằng các phương pháp khác nhau. Nhóm tác giả D.H. Toan và cs (2014) [13] đã thực hiện phản ứng khử hoá với xúc tác Zn/NiCl<sub>2</sub> trong dung môi là EtOH/H<sub>2</sub>O (8/2, v/v),

dưới điều kiện siêu âm ở nhiệt độ phòng, trong thời gian 2 giờ, thu được sản phẩm với hiệu suất 82% ở quy mô 0,1 g/mẻ. N.M. Cuong (2017) [14] đã tổng hợp THC ở quy mô 0,5 kg/mẻ, với tác nhân khử hoá  $H_2$  được hấp phụ trên nền xúc tác Al/Ni ở áp suất cao trong bình thép, hiệu suất sản phẩm thô đạt 85% và độ tinh khiết THC đạt 90%.

Ngoài ra, việc khảo sát sử dụng một điều kiện phản ứng có thể cải thiện được độ tan của curcumin trong quá trình khử hoá cũng chưa được nghiên cứu để có thể cải thiện được tăng độ tan, tăng độ tinh khiết và hiệu suất, đồng thời giảm được chi phí máy móc thiết bị sản xuất lớn đang là vấn đề các doanh nghiệp quan tâm. Trong khi đó, nhu cầu sử dụng THC cho ngành mỹ phẩm ngày càng tăng. Vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu điều chế THC từ curcumin nhằm khảo sát một số điều kiện khử hoá khác nhau, để có thể nâng được quy mô sản xuất, đáp ứng được nhu cầu sử dụng nguồn nguyên liệu hoá dược trong tương lai.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

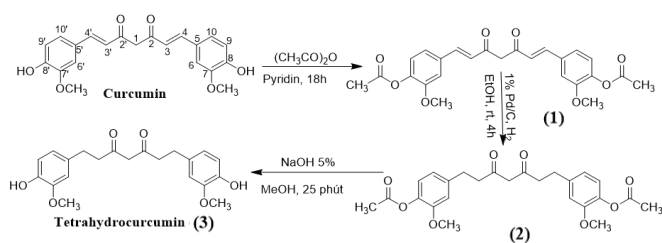
### 2.1. Nguyên liệu

Các hóa chất curcumin ( $\geq 95\%$ ), THC ( $> 95\%$ ), 10% Pd/C, pyridin, anhydric acetic, MeOH, EtOH là các nguyên liệu thương mại được đặt mua của Hãng Sigma Aldrich, Merk, Accros, PA... được sử dụng mà không cần tinh chế. Khí  $H_2$  chứa trong bom khí được đặt mua của Công ty Messer Việt Nam.

Sắc ký lớp mỏng (SKLM) thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn silica gel 60<sub>F254</sub> (Merck) và quan sát dưới bước sóng 254 và 366 nm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy Bruker AM 500FT-NMR trong dung môi DMSO-d<sub>6</sub>, MeOH-d<sub>4</sub> sử dụng TMS làm chất nội chuẩn. Sắc ký lỏng ghép nối khối phổ LC-ESI MS được ghi trên máy LC/MS-8045 Shimadzu. Độ tinh khiết của sản phẩm được xác định trên hệ thống HPLC LC-20A (Shimadzu LC20, Nhật Bản), cột phân tích pha đảo Hypersil GOLD C<sub>18</sub> (150×4,6 mm, 5  $\mu$ m), với hệ dung môi CH<sub>3</sub>CN:0,1% HCOOH (40:60, v/v), tốc độ dòng 0,8 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20  $\mu$ l, detector ghi sắc ký đồ: 280 nm.

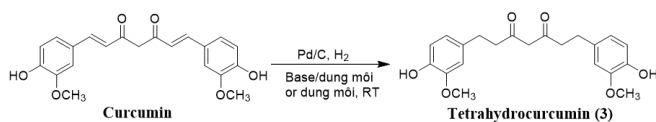
### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng, curcumin có độ tan kém trong dung môi hữu cơ như MeOH, EtOH và tan tốt trong  $CH_3COCH_3$ , do đó để cải thiện độ tan của curcumin trong quá trình khử hoá, chúng tôi đã tổng hợp THC theo các phương pháp khác nhau. Phương pháp tổng hợp qua ba giai đoạn (hình 1), giai đoạn đầu curcumin được acetyl hoá thu được curcumin acetyl (1), thực hiện phản ứng khử hoá với  $H_2$  được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C thu được sản phẩm THC acetyl (2) trong dung môi EtOH, loại bỏ nhóm acetyl bằng phản ứng deacetyl hóa thu được THC (3).



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin qua ba giai đoạn.

Ngoài ra, trong cấu trúc phân tử có các nhóm OH phenol, vì thế có thể hoà tan curcumin trong môi trường kiềm yếu bằng cách sử dụng dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  25% hoặc NaOH rắn trong dung môi là EtOH tiến hành phản ứng khử hoá để thu được THC. Thêm vào đó, để khảo sát ảnh hưởng của dung môi đến quá trình tạo thành THC, quá trình khử hoá được thực hiện trong các dung môi EtOH, MeOH và  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  ở môi trường trung tính. Các phản ứng được lặp lại ba lần và lấy kết quả trung bình, sơ đồ phản ứng được thực hiện ở hình 2.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin qua một giai đoạn.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Tổng hợp curcumin acetyl (1)

Trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, curcumin (0,5 g, 1,36 mmol, 1 equiv.) được hòa tan trong pyridin (0,5 ml), thêm anhydric acetic (0,26 ml, 2,76 mmol, 2 equiv.). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thời gian 18 giờ, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi dichloromethan:methanol=9:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, thêm nước vào hỗn hợp thấy xuất hiện kết tủa vàng, lọc và rửa kết tủa bằng nước nhiều lần thu được sản phẩm (1) là chất bột màu vàng sáng. Hiệu suất phản ứng 92%.

Các chất màu vàng sáng thu được là:  $T_{nc}$ : 162-163°C. LC-ESI MS:  $m/z$  453,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , CTPT:  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8$  ( $M=452,15$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7,64 (2H, d,  $J=16,0$  Hz, H-3',H-3), 7,51 (2H, s, H-6, H-6'), 7,31 (2H, d,  $J=8$  Hz, H-10, H-10'), 7,15 (2H, d,  $J=8,0$  Hz, H-9, H-9'), 6,97 (2H, d,  $J=16,0$  Hz, H-4, H-4'), 6,19 (1H, s, H-1, enol), 3,84 (6H, s,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 2,26 (6H, s,  $2\times\text{COCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 183,2 (C-2, C-2'), 168,4 ( $2\times\text{COCH}_3$ ), 151,2 (C-7, C-7'), 141,0 (C-8, C-8'), 139,8 (C-5, C-5'), 133,7 (C-1), 124,6 (C-6, C-6'), 123,3 (C-9, C-9'), 121,4 (C-10, C-10'), 112,1 (C-3', C-3), 101,71 (C-4, C-4'), 56,0 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 20,4 ( $2\times\text{COCH}_3$ ).

#### 3.2. Tổng hợp tetrahydrocurcumin acetyl (2)

Hòa tan curcumin acetyl (1) (0,1 g, 0,22 mmol, 1 equiv.) với EtOH (0,2 ml) trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, thêm vào đó 10% Pd/C (1 mg), tiếp theo một dòng khí  $\text{H}_2$  (0,05; 2,0 mmol) được dẫn vào phản ứng trong thời gian là 4 giờ ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi *n*-hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, loại bỏ phần rắn không tan và thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô THC acetyl (2). Hiệu suất: 90%.

Các chất rắn màu vàng nhạt thu được là:  $T_{nc}$ : 62,9-64,5°C. LC-ESI MS:  $m/z$  457,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , CTPT:  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8$  ( $M=456,18$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 6,92-6,90 (4H, m, H-10,H-10',H-6, H-6'), 6,77 (2H, m, H-9, H-9'), 5,55 (1H, s, H-1, enol), 3,79 (6H, s,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 2,91 (2H, t,  $J=8,0$  Hz, H-4'), 2,84 (2H, m, H-1, keton), 2,61 (2H, t,  $J=8,0$  Hz, H-3), 2,25 (6H, s,  $\text{COCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 206,0 (C-2, C-2', keton), 194,2 (C-2, C-2' enol), 170,9 ( $2\times\text{COCH}_3$ ), 152,4 (C-7, C-7'), 141,5, 141,3 (C-8, C-8'), 139,5, 139,4 (C-5, C-5'), 123,5 (C-9, C-9'), 121,4 (C-6, C-6'), 113,9, 113,8 (C-10, C-10'), 102 (C-1, enol), 56,3 ( $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ), 45,8 (C-1), 40,7 (C-1), 32,4 (C-4, C-4'), 20,5 ( $2\times\text{COCH}_3$ ).

#### 3.3. Tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ tetrahydrocurcumin acetyl (2)

THC acetyl (2) (0,1 g, 0,22 mmol, 0,22 equiv.) được hòa tan hoàn toàn với MeOH (2,6 ml) trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, thêm vào đó dung dịch NaOH 5% (0,23 ml) đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 25 phút, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi *n*-hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, tiếp tục trung hòa hỗn hợp bằng HCl (0,5%) đến pH 4, khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng thu được chất rắn màu trắng. Lọc và rửa chất rắn bằng nước thu được THC (3). Hiệu suất: 80%. Độ tinh khiết 97,7% [6, 15]. Trong đó, tỷ lệ enol:keton=1/2 trên NMR.

Các chất bột màu trắng thu được là:  $T_{nc}$ : 95-98°C. LC-ESI MS:  $m/z$  373,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , công thức phân tử:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  ( $M=372,16$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,67 (2H, s, OH), 6,75 (2H, s, H-6'), 6,65 (2H, d,  $J=8,0$  Hz, H-10'), 6,56 (2H, d,  $J=8,0$  Hz, H-9'), 5,72 (1H, s, H-1 enol), 3,72 (6H, s,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 3,68 (1H, s, H-keton), 2,74 (2H, q,  $J=7,0$  Hz, H-4'), 2,65 (2H, t,  $J=7,0$  Hz, H-3'), 2,55 (2H, t,  $J=7,0$  Hz, H-3').  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 204,7 (C-2', keton), 193,4 (C-2', enol), 147,4 (C-7, C-7'), 144,7, 144,6 (C-8, C-8'), 131,6, 131,4 (C-5, C-5'), 120,3, 120,2 (C-6, C-6'), 115,3; 115,1 (C-9, C-9'), 112,5, 112,4 (C-10, C-10'), 99,7 (C-1, enol), 56,4 (C-1, keton), 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 44,7 (C-4, C-4'), 30,5; 28,4 (C-3, C-3').

### 3.4. Tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin trong môi trường kiềm

Hòa tan curcumin (1 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) với EtOH (2 ml) trong bình cầu đáy tròn có khuấy từ, thêm vào đó dung dịch NaOH (54,5 mg, 1,25 mmol, 0,46 equiv.) hoặc NH<sub>4</sub>OH 25% (9,5 mmg, 0,27 mmol, 0,027 equiv.), tiếp tục thêm vào 10% Pd/C (50 mg) và một dòng khí H<sub>2</sub> (0,1; 2 mmol) được dẫn vào bình phản ứng trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 35°C, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi *n*-hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng loại bỏ chất rắn không tan trong EtOH, phần dung dịch được trung hoà bằng HCl (0,1%) đến pH 4, thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH (0,3 ml) và H<sub>2</sub>O (0,6 ml) khuấy qua đêm. Lọc và rửa chất rắn nhiều lần bằng nước thu được THC. Hiệu suất 70%, độ tinh khiết 96,6%. Với xúc tác base là NH<sub>4</sub>OH, hiệu suất đạt 82,7%, độ tinh khiết đạt 96,5%.

### 3.5. Tổng hợp tetrahydrocurcumin trong môi trường trung tính

Hòa tan curcumin (1 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) với EtOH (5 ml), hoặc MeOH (5 ml), hoặc 2 ml CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> trong bình cầu đáy tròn có khuấy từ, tiếp tục thêm vào đó 10% Pd/C (50 mg) và dòng khí H<sub>2</sub> (0,1; 2 mmol) được dẫn vào bình phản ứng trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi *n*-hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng loại bỏ chất rắn không tan trong dung môi, thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O. Thu được lần lượt với dung môi EtOH hiệu suất là 80%, độ tinh khiết là 96,7%. Với MeOH hiệu suất là 83%, độ tinh khiết 97%. Với CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> hiệu suất là 86%, độ tinh khiết 98,6%.

## 4. Bàn luận

Theo các nghiên cứu trên thế giới về quy trình điều chế THC đều được chuyển hoá từ curcumin bằng phản ứng khử hoá, tuy nhiên curcumin kém tan trong dung môi hữu cơ, tan tốt trong môi trường kiềm, vì thế để cải thiện độ tan của curcumin, chúng tôi đã chuyển hoá sang các hợp chất dễ tan, khử hoá trong môi trường kiềm yếu, hoặc môi trường trung tính trong dung môi hữu cơ có độ tan tốt. Theo hình 1, THC được tổng hợp thông qua ba giai đoạn, giai đoạn đầu thực hiện phản ứng acetyl hoá với (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O trong dung môi pyridin ở nhiệt độ phòng, việc sử dụng pyridin có tác dụng hoà tan toàn bộ curcumin đồng thời cũng là xúc tác cho phản ứng acyl hoá. Đây là giai đoạn quan trọng, nhằm tăng độ tan của curcumin, thuận lợi cho việc khử hoá hai nôi

đôi, sản phẩm thô của phản ứng được kết tủa trong nước thu được curcumin acetyl (1) màu vàng sáng, hiệu suất đạt 92%.

Tiến hành khử hoá nôi đôi bằng cách sử dụng dòng khí H<sub>2</sub> được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C trong dung môi MeOH, thời gian 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Tỷ lệ về khối lượng xúc tác/curcumin acetyl (1) là  $m_{10\%Pd/C}/m_{curcumin} = 0,05$  (w/w, g/g), curcumin acetyl (1) được chuyển hoá sang THC bằng phản ứng thủy phân ở nhiệt độ hồi lưu, trong môi trường kiềm NaOH 5% (pH 8) trong thời gian 25 phút, trung hoà với HCl 0,5% đến pH 4 thu được sản phẩm là THC (3). Kết tinh sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1, v/v) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng thu được THC với hiệu suất 85%, độ tinh khiết 97,7%. Hiệu suất toàn bộ quy trình là 66,2%. So sánh với quy trình tương tự của D. Hailong và cs (2019) [15] thì hiệu suất toàn bộ quy trình đạt 76%. Tuy nhiên, ở đây tác giả đã sử dụng tác nhân khử hoá là Al/Ni dưới dòng khí H<sub>2</sub> trong thời gian khá dài 20 giờ ở 20°C thu được THC-acetyl (2) với hiệu suất 92%, bên cạnh đó thời gian thủy phân là 2 giờ trong môi trường kiềm mạnh NaOH 50% khá dài cũng có thể ảnh hưởng lớn đến độ tinh khiết của sản phẩm THC. Điều này rất khó khăn khi thực hiện ở quy mô lớn hơn.

Mặt khác, do trong cấu trúc có chứa các nhóm OH phenol, vì thế để cải thiện độ tan của curcumin chúng tôi đã tiến hành khử hoá trong môi trường base yếu như EtOH/NaOH<sub>rắn</sub> hoặc EtOH/NH<sub>4</sub>OH 25% ở nhiệt độ phòng, một dòng khí H<sub>2</sub> được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C quá trình khử hoá hoàn thiện khi phản ứng chuyển từ màu nâu đỏ sang không màu. Sản phẩm thô được kết tinh trong hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1, v/v). Thu được THC với hiệu suất 70%, độ tinh khiết 96,6%. Tương tự với tác nhân base NH<sub>4</sub>OH 25%, thời gian phản ứng là 4 giờ, thu được với hiệu suất 82,7%. Độ tinh khiết trên HPLC là 96,5%. Kết quả được chỉ ra ở bảng 1.

**Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của tác nhân base.**

STT	Xúc tác base	Hiệu suất (%)	Độ tinh khiết (%)
1	NaOH <sub>rắn</sub>	70,0	96,6
2	NH <sub>4</sub> OH 25%	82,7	96,5

Theo kết quả bảng 1, cả hai cho độ tinh khiết tương tự nhau, tuy nhiên trong sản phẩm luôn chứa khoảng 1-2% lượng tạp chất, có thể do trong môi trường kiềm yếu curcumin kém bền, do đó sẽ bị phân huỷ một phần làm ảnh hưởng đến độ tinh khiết của sản phẩm, điều này sẽ khó kiểm soát khi thực hiện ở quy mô lớn hơn. Để khảo sát về ảnh hưởng của dung môi đến quá trình khử hoá, chúng tôi tiến hành khử hoá trong các dung môi cho độ hoà tan tốt của

curcumin là EtOH, MeOH và CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, phản ứng được khử hoá ở nhiệt độ phòng trong môi trường trung tính, kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1, v/v), kết quả thu được ở bảng 2.

**Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng của dung môi.**

STT	Dung môi	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)	Độ tinh khiết (%)
1	EtOH	5	80	96,7
2	MeOH	5	83	97,5
3	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	3	86	98,6

Theo kết quả bảng 2, ta thấy hiệu suất và thời gian phản ứng phụ thuộc nhiều vào dung môi, ở đây với dung môi khử hoá là EtOH hiệu suất phản ứng khá cao đạt 80%, tuy nhiên độ tinh khiết của THC chỉ đạt 96,7% thấp hơn so với việc sử dụng dung môi MeOH, mặc dù ở cùng thời gian phản ứng với hiệu suất 83% và độ tinh khiết là 97,5%. Một thí nghiệm khác là thay thế các dung môi trên bằng CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> thì thu được kết quả rất khả quan, cụ thể là thời gian phản ứng giảm xuống chỉ còn 3 giờ, hiệu suất phản ứng tăng lên đáng kể đạt 86% đặc biệt độ tinh khiết tăng lên đáng kể 98,6%. Từ các kết quả thu được, việc sử dụng dung môi CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> trong môi trường trung tính cho hiệu suất và độ tinh khiết khá cao, đồng thời giảm được thời gian phản ứng xuống còn 3 giờ khử hoá. Ngoài ra, ở điều kiện này đã hạn chế được nhiều tạp sinh ra trong quá trình phản ứng hơn so với việc sử dụng trong điều kiện kiềm yếu. Thêm vào đó, theo D.H. Toan và cs (2011) [13], THC được chuyển hoá ở quy mô 0,1 g curcumin/mê, sử dụng tác nhân khử hoá theo tỷ lệ mol của curcumin:Zn:NiCl<sub>2</sub> là 1:6:1,5 trong dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O, trong thời gian 2 giờ dưới tác dụng của sóng siêu âm, quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan-ethylacetat thu được THC với hiệu suất 82%. Mặc dù phản ứng thu được với hiệu suất khá, tuy nhiên việc thực hiện ở điều kiện sóng siêu âm là một khó khăn khi nâng lên quy mô lớn, đồng thời quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột cũng là một hạn chế của quy trình.

Do đó, để khảo sát thêm điều kiện phản ứng, ổn định quy trình, chúng tôi đã nâng quy mô của phản ứng lên 20 g curcumin/mê, với tỷ lệ dung môi/curcumin = 2/1 (ml/g), tỷ lệ xúc tác m<sub>10%Pd/C</sub>/m<sub>curcumin</sub> = 0,05, lượng khí H<sub>2</sub> (1,5 l, 6,0 mmol) được sục qua phản ứng trong thời gian 3,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thô được kết tinh trong hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O thu được hiệu suất 90%, độ tinh khiết sản phẩm đạt 98,9%. So sánh với kết quả nghiên cứu của J.T. Novaes và cs (2017) [16], THC được tổng hợp ở quy mô 50 g/mê,

thu được sản phẩm thô với hiệu suất 85%, độ tinh khiết 90%, kết tinh lại sản phẩm thô bằng hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate=1/1 (v/v), tỷ lệ chất tan/dung môi=1/6 (w/v) ở 50°C, sau thời gian 24 giờ thu được THC với độ tinh khiết 98%.

Kết quả trên cho thấy, việc sử dụng dung môi CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> để làm tăng độ tan, giảm thời gian phản ứng, đồng thời sử dụng hệ dung môi EtOH/H<sub>2</sub>O tinh chế sản phẩm cũng đã cải thiện đáng kể về hiệu suất và độ tinh khiết. Thêm vào đó, việc sử dụng xúc tác 10% Pd/C là một xúc tác êm dịu, tránh việc tạo thành tạp chất là các sản phẩm của quá trình khử hoá hai nhóm carbonyl trong cấu trúc, dẫn đến làm giảm độ tinh khiết của THC cũng là một yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn tác nhân khử hoá trên. Kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung các phương pháp nghiên cứu mới trong quá trình chuyển hoá THC từ curcumin. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu nâng quy mô phản ứng để ổn định hiệu suất và độ tinh khiết của sản phẩm, từ đó tiếp tục thực hiện ở quy mô lớn hơn, nhằm sử dụng THC làm nguyên liệu cho hoá mỹ phẩm trong tương lai.

## 5. Kết luận

Từ nguyên liệu curcumin, chúng tôi đã tổng hợp THC thông qua các phương pháp khác nhau. Hầu hết các phương pháp đều cho hiệu suất và độ tinh khiết khá cao. Mặc dù khử hoá trong môi trường kiềm có thể cải thiện được độ tan của curcumin, tuy nhiên độ tinh khiết của THC thấp hơn so với khi khử hoá trong môi trường trung tính và với dung môi CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>. Ngoài ra, việc sử dụng hệ dung môi kết tinh EtOH/H<sub>2</sub>O khá kinh tế, ít độc hại là một thuận lợi cho việc nghiên cứu triển khai ở quy mô lớn. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu thực hiện tổng hợp THC ở quy mô lớn hơn để có thể hoàn thiện được quy trình tổng hợp, tiến tới sản xuất ở quy mô pilot hoặc quy mô công nghiệp, nhằm đáp ứng nhu cầu sử dụng THC cho ngành công nghiệp dược phẩm, đặc biệt là mỹ phẩm trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] N.H. Adriani, D.U.C. Rahayu, E. Saepudin (2020), “Activity of hydrogenated curcuminoid on Pd/C catalyst and its antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*”, *Materials Science and Engineering*, **902**, DOI: 10.1088/1757-899X/902/1/012068.

[2] G.M.S. Goncalves, G.H.D. Silva, P.P. Barros, et al. (2014), “Use of *Curcuma longa* in cosmetics: Extraction of curcuminoid pigments, development of formulations, and *in vitro* skin permeation studies”, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **50**, pp.885-993, DOI: 10.1590/S1984-82502014000400024.

- [3] S. Maehara, M. Ikeda, H. Haraguchi, et al. (2011), “Microbial conversion of curcumin into colorless hydroderivatives by the endophytic fungus *Diaporthe* sp. associated with *Curcuma longa*”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **59(8)**, pp.1042-1044, DOI: 10.1248/cpb.59.1042.
- [4] F. Shahidi, V.V. Ramakrishnan, W.Y. Oh (2019), “Bioavailability and metabolism of food bioactives and their health effects: A review”, *Journal of Food Bioactives*, **8**, pp.6-41, DOI: 10.31665/JFB.2019.8204.
- [5] A.A. D’Souza, P.V. Devarajan (2013), “Rapid and simultaneous HPLC analysis of curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin from plasma and liver homogenates”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **36(13)**, pp.1788-1801, DOI: 10.1080/10826076.2012.698680.
- [6] R. Raut, J. Shaji (2021), “HPLC method validation for quantification of tetrahydrocurcumin in bulk drug and formulation”, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**, DOI: 10.1186/s43094-021-00194-7.
- [7] M. Naito, X. Wu, H. Nomura, et al. (2002), “The protective effects of tetrahydrocurcumin on oxidative stress in cholesterol-fed rabbits”, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **9(5)**, pp.243-250, DOI: 10.5551/jat.9.243.
- [8] G. Sreeraj, J. Jacob, R. George, et al. (2016), “A unique formulation of hydrogenated curcuminoids with higher bio availability and the application in food matrices”, *Journal of Nutrition & Food Sciences*, **6(2)**, DOI: 10.4172/2155-9600.1000478.
- [9] C. Xu, Q.W. Xiong, Y. Li, et al. (2022), “Explore the multitarget mechanism of tetrahydrocurcumin preventing on UV-induced photoaging mouse skin”, *Journal of Heliyon*, **8(8)**, DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09888.
- [10] M.K. Trivedi, P. Panda, K.K. Sethi, et al. (2020), “Solid and liquid state characterization of tetrahydrocurcumin using XRPD, FT-IR, DSC, TGA, LC-MS, GC-MS, and NMR and its biological activities”, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **10(4)**, pp.334-345, DOI: 10.1016/j.jpha.2020.02.005.
- [11] L.D. Sudewo, E. Saepudin, D.U.C. Rahayu (2020), “Antibacterial activity of curcuminoid derivatives resulted from hydrogenation reaction with Pd-C catalyst from turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes extract”, *Materials Science and Engineering*, **902**, DOI: 10.1088/1757-899X/902/1/012074.
- [12] C.E. Wagner, P.A. Marshall, T.M. Cahill, et al. (2013), “Visually following the hydrogenation of curcumin to tetrahydrocurcumin in a natural product experiment that enhances student understanding of NMR spectroscopy”, *Journal of Chemical Education*, **90(7)**, pp.930-933, DOI: 10.1021/ed3002489.
- [13] D.H. Toan, V.D. Hoang, T.K. Vu (2014), “New synthesis of tetrahydrocurcuminoids”, *Journal of Science and Technology - Technical Universities*, [https://www.researchgate.net/profile/Toan-Dao-Huy/publication/262560174\\_New\\_synthesis\\_of\\_tetrahydrocurcuminoids/links/00b49537f8ddb2270b000000/New-synthesis-of-tetrahydrocurcuminoids.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Toan-Dao-Huy/publication/262560174_New_synthesis_of_tetrahydrocurcuminoids/links/00b49537f8ddb2270b000000/New-synthesis-of-tetrahydrocurcuminoids.pdf), accessed 24 February 2025.
- [14] N.M. Cuong (2017), *The Results of Semi-Synthetic Technological Process of Tetrahydrocurcumin from Curcumin of Turmeric for Cosmetics*, Project Code: 058/15-17, National Library of Science and Technology (in Vietnamese).
- [15] D. Hailong, H. Shen, Z. Jian, et al. (2019), *Preparation Method of Tetrahydrocurcumin and Intermediate Thereof*, CN111018705A (in Chinese).
- [16] J.T. Novaes, R. Lillico, C.L. Sayre, et al. (2017), “Disposition, metabolism and histone deacetylase and acetyltransferase inhibition activity of tetrahydrocurcumin and other curcuminoids”, *Journal of Pharmaceutics*, **9(45)**, DOI: 10.3390/pharmaceutics9040045.