



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0002705

(51) C12P 7/00
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00531

(22) 13/12/2017

(67) 1-2017-05034

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/06/2019 375A

(73) VIỆN HÓA HỌC CÔNG NGHIỆP VIỆT NAM (VN)

Số 2, Phạm Ngũ Lão, quận Hoàn Kiếm, thành phố Hà Nội

(72) NGUYỄN MAI CƯƠNG (VN); NGUYỄN NGỌC THANH (VN); ĐOÀN THỊ
XUÂN LIỄU (VN).

(54) QUY TRÌNH BÁN TỔNG HỢP TETRAHYDROCURCUMIN TỪ CURCUMIN CHIẾT
TÁCH TỪ CỦ NGHỆ VÀNG VIỆT NAM (*CURCUMA LONGA* L.)

(57) Giải pháp hữu ích đề cập tới quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin
chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam (*Curcuma longa* L.), quy trình này bao gồm các
bước:

- (i) thu sản phẩm kết tinh;
- (ii) thu tinh thể tinh curcumin 98%;
- (iii) thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin;
- (iv) thu tinh thể tetrahydrocurcumin thô; và
- (v) thu được tetrahydrocurcumin 98%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập tới lĩnh vực bán tổng hợp chất mang hoạt tính sinh học ứng dụng trong lĩnh vực thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm từ nguồn nguyên liệu thực vật Việt Nam. Cụ thể là quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin được chiết tách và tinh chế từ củ nghệ vàng Việt Nam: *Curcuma longa* L. Đây là một trong những dẫn xuất hydro hóa của curcumin, có tính chất đặc trưng như chống oxy hóa cao, kháng viêm ..., và không có màu, rất hữu ích khi ứng dụng trong ngành công nghiệp thực phẩm và mỹ phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Curcumin trong sản phẩm thương mại có nguồn gốc từ cây nghệ vàng, *Curcuma longa* L là một chất chiếm khoảng 70% trong một hỗn hợp có tên curcuminoid gồm 3 chất chính: curcumin, demetoxycurcumin (khoảng 20%) và bisdemetoxycurcumin (khoảng 5%), ngoài ra còn một lượng nhỏ thành phần khác (chiếm 5%, trong đó có curcumin dạng vòng). Chính vì vậy, để nâng cao hiệu suất cho quá trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin (THC), giảm lượng xúc tác sử dụng, đơn giản hóa quá trình tinh chế sản phẩm, nguyên liệu curcuminoid cần phải được tinh chế để nâng cao hàm lượng curcumin, giảm thiểu các tạp chất cũng như thành phần demetoxycurcumin (DMC) và bisdemetoxycurcumin (BDMC). Quá trình này có thể sử dụng phương pháp kết tinh lại hoặc sử dụng biến đổi hóa học của nhóm phenol trong thành phần curcuminoid nhằm làm thay đổi tính chất hóa lý của 3 chất chính, phục vụ cho quá trình kết tinh thu curcumin tinh khiết. Mặc dù quá trình biến đổi hóa học có thể thu được hàm lượng curcumin đạt tới độ tinh khiết 90-99%, tùy thuộc vào tác nhân bảo vệ nhóm phenol và xúc tác được sử dụng. Tuy nhiên, quá trình này có sử dụng các tác nhân đắt tiền thuộc nhóm ete, silyl ete, cacbonat, hoặc sulfonat. Tetrahydrocurcumin (THC) là một trong những dẫn xuất hydro hóa của curcumin, được tạo thành khi no hóa hai liên kết đôi trên mạch cacbon trung tâm

của curcumin bằng khí hydro ở điều kiện thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác. THC thể hiện hoạt tính sinh học mạnh hơn so với curcumin, đặc biệt là hoạt tính chống oxy hóa, chống ung thư, đồng thời hòa tan tốt hơn curcumin và có màu trắng sữa do đó được nghiên cứu ứng dụng trong thực phẩm chức năng, y dược và mỹ phẩm.

Trên thế giới, hiện đã có một số sáng chế, bài báo công bố về các quy trình nâng cao hàm lượng curcumin từ curcuminoid và bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin.

- US 20100048957A1: Curcuminoid với tỉ lệ curcumin/DMC/BDMC: 4/1/1 được cho phản ứng với dihydropyran trong dimethylformamit với sự có mặt của xúc tác pyridin p-toluensulfonat. Sau khi làm sạch và kết tinh lại trong dung môi axeton/nước, thu được curcumin hàm lượng 99% với hiệu suất 72%.
- US 5266344: Curcumin được hydro hóa trong môi trường H_2 tạo ra bằng bóng bay. Sử dụng 2 g curcumin và 1 g xúc tác Niken-Raney trong dung môi axeton, sau 2 giờ phản ứng, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột, thu được THC với hiệu suất 67%.
- Huang, M.T., và cộng sự (Carcinogenesis, 16(10), 2493-2497): curcumin được hydro hóa trong hệ dung môi etyl axetat/axit axetic ở $50^{\circ}C$ và 3,3 at trên xúc tác PtO_2 . Sau phản ứng, cất loại dung môi thu được cặn gồm màu vàng. Hòa tan cặn trong iso propanol nóng và để kết tinh qua đêm ở $2 - 4^{\circ}C$. Lọc, rửa chất rắn tạo thành, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được tinh thể THC màu trắng, t_{nc}^0 $98 - 99^{\circ}C$ với hiệu suất $\sim 30\%$.
- Lee, S.L., và cộng sự (Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 6175–6181): Phản ứng hydro hóa curcumin được thực hiện ở 1 atm H_2 tại nhiệt độ phòng trong dung môi MeOH, sử dụng 10% Pd/C làm xúc tác, THC được thu nhận với hiệu suất 71,6%.
- Sneharani, A.H., và cộng sự (Eur. Food Res. Technol., 2011, 233, 561–568): Quá trình hydro hóa curcumin được thực hiện tại áp suất 20 psi H_2 trong dung môi axeton, sử dụng 5% Pd/BaSO₄ làm xúc tác cho hiệu suất thu nhận THC 78%.

- Wagner, C.E., và cộng sự (J. Chem. Educ., 2013, 90, 930–933): Phản ứng hydro hóa curcumin được thực hiện theo hai phương pháp: dùng thiết bị phản ứng hydro hóa dòng liên tục (H-cube) và khử hóa trên xúc tác Pd/C dùng cyclohexen như là nguồn “cho” hydro. Sau khi tinh chế thu được THC với hiệu suất ~60%.
- Hoàng, X.T., và cộng sự (Tạp chí Khoa học & Công nghệ các trường đại học kỹ thuật, 2012, 85, 132-135): Curcumin được khử hóa thành THC sử dụng xúc tác Zn-NiCl₂ kết hợp sóng siêu âm, trong hệ dung môi etanol/nước, sau 2-2,5 giờ, hiệu suất chuyển hóa THC đạt 82%.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là xây dựng quy trình tạo tetrahydrocurcumin từ curcumin có nguồn gốc từ củ nghệ vàng Việt Nam (*Curcuma longa* L.), ứng dụng trong lĩnh vực thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm. Curcumin là một chất chống oxy hóa mạnh, chống khối u, kháng viêm, không tan trong nước và có màu vàng đặc trưng. Do vậy, curcumin bị hạn chế khi ứng dụng trong thực phẩm hoặc mỹ phẩm. Trong khi đó, tetrahydrocurcumin là sản phẩm chuyển hóa từ curcumin, có các tính chất tương tự, hoạt tính chống oxy hóa cao hơn, khả năng hòa tan tốt hơn, có màu trắng sữa. Do đó, khả năng ứng dụng cũng như hoạt tính mang lại đều có lợi thế hơn curcumin. Trong giải pháp này, các tác giả đề xuất quy trình chế tạo tetrahydrocurcumin từ curcumin có nguồn gốc từ củ nghệ vàng Việt Nam với quy trình đơn giản, dễ thực hiện, dễ thu hồi dung môi nên an toàn với môi trường.

Giải pháp hữu ích đề cập tới quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam (*Curcuma longa* L.), quy trình này bao gồm các bước:

- (i) thu sản phẩm kết tinh;
- (ii) thu tinh thể tinh curcumin 98%;
- (iii) thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin;
- (iv) thu tinh thể tetrahydrocurcumin thô; và
- (v) thu được tetrahydrocurcumin 98%.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam (*Curcuma longa* L.), quy trình này bao gồm các bước:

(i) thu sản phẩm kết tinh bằng cách tăng hàm lượng curcumin từ curcuminoid chiết tách từ củ nghệ vàng bằng cách hòa tan curcuminoid có hàm lượng $\geq 92\%$ trong dung môi metanol có nồng độ từ 50% đến 90% theo tỉ lệ curcuminoid/dung môi metanol trong khoảng từ 1/32 đến 1/40 (khối lượng/thể tích), sau đó kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 20°C trong thời gian từ 1 giờ đến 5 giờ;

(ii) thu tinh thể tinh curcumin 98% bằng cách lọc hút chân không sản phẩm kết tinh thu tinh thể và nước ót, hòa tan tinh thể bằng hệ dung môi kết tinh metanol có nồng độ 50% đến 90% thu được tinh thể curcumin, lặp lại quá trình này một lần nữa, tinh thể curcumin được sấy khô tại 80°C thu tinh thể tinh curcumin 98%;

(iii) thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin bằng cách cho curcumin 98% vào dung môi phản ứng, chất xúc tác Raney-Nickel đã hoạt hóa theo tỉ lệ curcumin 98%:dung môi phản ứng theo tỷ lệ 1/10 đến 1/20 (g/ml), chất xúc tác/ curcumin 98% theo tỷ lệ 1/10 đến 5/10 (g/g) vào thiết bị phản ứng, nạp N₂ để loại bỏ O₂ trong thời gian 5 phút, áp suất khí 2 atm, nạp H₂ để loại bỏ N₂ trong thời gian 5 phút, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ 30 đến 90°C, áp suất 1,08 đến 4,93 atm trong thời gian từ 0,5 đến 4 giờ, thu được hỗn hợp phản ứng, sau đó đem hỗn hợp phản ứng làm mát ở nhiệt độ phòng cô cất loại dung môi tại áp suất giảm thu phần cặn cô, hòa tan phần cặn cô trong hệ dung môi kết tinh n-hexan/etyl axetat (1/1, ml/ml) theo tỷ lệ phần cặn cô:hệ dung môi là 1/5-1/30 (g/mL) thời gian 10 phút, thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin;

(iv) thu tinh thể tetrahydrocurcumin thô bằng cách cho dung dịch chứa tetrahydrocurcumin được làm mát và kết tinh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C trong thời gian từ 18 đến 24 giờ thu được tinh thể tetrahydrocurcumin, lọc hút, tẩy màu tinh thể tetrahydrocurcumin bằng than hoạt tính với hàm lượng là 0,5-5% trong dung môi etanol, cất loại etanol, sấy khô thu được tinh thể tetrahydrocurcumin thô; và

(v) thu được tetrahydrocurcumin 98% bằng cách hòa tan tetrahydrocurcumin thô trong hệ dung môi kết tinh n-hexan/etyl axetat (1/1, ml/ml) theo tỷ lệ

tetrahydrocurcumin thô: hệ dung môi theo tỷ lệ từ 1/5 đến 1/10 (g/mL) ở nhiệt độ sôi 72,5°C, trong thời gian 10 phút; sau đó giảm nhiệt độ về nhiệt độ phòng, kết tinh được thực hiện ở 5 đến 25°C trong thời gian từ 16 đến 26 giờ, sau kết tinh, tinh thể được lọc hút, rửa lại bằng dung môi kết tinh ở 5°C 1 lần, sau đó sấy khô thu được tetrahydrocurcumin 98%.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Sau đây là một số ví dụ minh họa quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam *Curcuma longa* L ứng dụng trong công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm. Những ví dụ này chỉ có mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của giải pháp hữu ích.

Ví dụ 1:

0,5 kg curcuminoid (92%) được hòa tan hoàn toàn trong 16 L metanol, đun sôi hồi lưu tại 65 đến 66°C, trong 20 phút. Tổng cộng 4 L H₂O được bổ sung vào dịch chứa curcuminoid, duy trì nhiệt độ trong 10 phút, sau đó giảm nhiệt độ hỗn hợp về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được bảo quản tĩnh, tại 5°C, trong 4 giờ. Phần tinh thể được lọc hút bằng thiết bị lọc hút chân không sử dụng giấy lọc tại áp suất 0,6 atm, trong 30 phút, rửa lại bằng 1 L dung dịch metanol 80% (5°C), 2 lần. Tinh thể sau kết tinh lần 1 được sấy khô để kiểm tra hiệu suất, thu được 0,4112 kg tương ứng với hiệu suất thu hồi 82,24%. Quá trình kết tinh lần hai được thực hiện như kết tinh lần 1 sử dụng 0,5 kg sản phẩm bước một làm nguyên liệu đầu vào cho quá trình kết tinh lại lần thứ 2, thu được 0,4315 kg sản phẩm, tương ứng hiệu suất thu hồi 86,63%. Nước ót thu từ 10 lần kết tinh (tương ứng từ 5kg nguyên liệu ban đầu) được cất loại dung môi, hòa tan lại trong metanol theo tỉ lệ như trên. Quá trình kết tinh từ nước ót được thực hiện 4 lần trong điều kiện tương tự như kết tinh từ nguyên liệu ban đầu. Từ 1,471kg cặn thu được, sau 3 lần kết tinh, thu được 0,2 kg sản phẩm. Kết quả phân tích cho thấy hàm lượng curcuminoid tương đồng với sản phẩm kết tinh 2 lần từ nguyên liệu ban đầu.

Qua hai bước kết tinh lại, hiệu suất thu hồi sản phẩm tính từ nguyên liệu ban đầu đạt 75% (trong đó hiệu suất thu hồi từ nguyên liệu chính là 71%, từ nước ót là 4%). Sản phẩm được phân tích sơ bộ theo phương pháp TLC, và xác định chính xác

các thành phần trong sản phẩm theo phương pháp HPLC. Kết quả phân tích cho thấy, tổng hàm lượng curcuminoid thu được sau 2 lần kết tinh đạt trên 98%. Trong đó, hàm lượng curcumin chiếm trên 94%, demetoxycurcumin 4-5% và bisdemetoxycurcumin $\leq 1\%$.

Ví dụ 2:

Tổng cộng 500 g curcuminoid (hàm lượng 98%) được nạp trong 2000 ml dung môi axeton có chứa 150 g xúc tác Raney-Nickel đã hoạt hóa. Phản ứng được tiến hành trong thiết bị phản ứng cao áp Parr Inst. (Mỹ). Hệ thống thiết bị được đậy kín, khí N₂ được nạp vào khoảng không gian hở trong bình phản ứng cao áp để loại bỏ O₂. Quá trình này được thực hiện trong vòng 5 phút, áp suất khí 2 atm. Đóng van N₂, mở van cấp H₂, thay thế khí N₂ bằng khí H₂ trong thiết bị phản ứng, thực hiện trong 5 phút. Đóng các van và nâng nhiệt độ tới giá trị xác định, điều chỉnh van cấp H₂ để duy trì ổn định áp suất tại 3,45 atm. Phản ứng được theo dõi định kỳ 30 phút bằng TLC. Sau 2,5 giờ phản ứng kết thúc, xả áp, hỗn hợp phản ứng được làm mát, tháo ra. Xúc tác được lọc, tách, làm sạch bằng dung môi axeton kết hợp siêu âm (3 lần) để tái sử dụng lại thêm 4 lần.

Hỗn hợp thu được sau khi hydro hóa curcumin được loại bỏ xúc tác, cô cất tại áp suất giảm để loại hoàn toàn dung môi axeton. Cặn cô quay được hòa tan trở lại trong 2500 ml hệ dung môi kết tinh n-hexan/etyl axetat tại nhiệt độ sôi, có sinh hàn hồi lưu trong 10 phút. Hỗn hợp được giảm nhiệt độ về nhiệt độ phòng. Quá trình kết tinh được thực hiện tại 5°C trong vòng 24 giờ. Sau kết tinh, tinh thể được lọc hút, rửa lại bằng 500 ml dung môi kết tinh (ở 5°C) 1 lần, sau đó sấy khô.

Để nâng cao hàm lượng tetrahydrocurcumin, quá trình tẩy màu sử dụng than hoạt tính được áp dụng. Tetrahydrocurcumin thô được hòa tan hoàn toàn trong 3000 ml etanol, bổ sung 20 gam than hoạt tính. Hỗn hợp được đun sôi hồi lưu trong 5 phút. Phần dung dịch lọc được cất loại dung môi và sấy khô, thu được 425,1 g tetrahydrocurcumin hàm lượng trên 90%, hiệu suất thu hồi sản phẩm theo nguyên liệu đạt 85%.

Ví dụ 3:

Các thông số và các bước thực nghiệm được thực hiện giống như trong ví dụ 2 ngoại trừ dung môi phản ứng được thay thế bằng etanol, thời gian tiến hành phản

ứng là 4 giờ tại áp suất phản ứng 1,18 atm. Từ 0,5 kg nguyên liệu ban đầu, thu được 403,5 g tetrahydrocurcumin hàm lượng $\geq 90\%$, tương ứng với hiệu suất thu nhận sản phẩm theo nguyên liệu: 80,7%.

Ví dụ 4:

Tổng cộng 500 g sản phẩm tetrahydrocurcumin hàm lượng $\geq 90\%$ được hòa tan trong 3 lít hệ dung môi kết tinh n-hexan/etyl axetat (1/1, ml/ml) tại nhiệt độ sôi $72,5^{\circ}\text{C}$, có sinh hàn hồi lưu trong 10 phút. Hỗn hợp được giảm nhiệt độ về nhiệt độ phòng. Quá trình kết tinh được thực hiện tại 5°C trong 24 giờ. Sau kết tinh, tinh thể được lọc hút, rửa lại bằng 500 ml dung môi kết tinh (ở 5°C) 1 lần, sau đó sấy khô, thu được 450,2 g sản phẩm tetrahydrocurcumin hàm lượng 98%. Hiệu suất của quá trình kết tinh đạt 90% .

Lợi ích đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam cho hiệu suất thu hồi và độ tinh khiết của sản phẩm cao. Bên cạnh đó, so với curcumin, tetrahydrocurcumin có độ hòa tan trong nước và dung môi tốt hơn, khả năng oxy hóa, hoạt tính chống ung thư cao hơn đồng thời có màu trắng sữa. Do vậy, giúp nâng cao giá trị kinh tế từ cây nghệ vàng và tăng khả năng ứng dụng cũng như giá trị sử dụng trong mỹ phẩm, thực phẩm và dược phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình bán tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin chiết tách từ củ nghệ vàng Việt Nam (*Curcuma longa* L.), quy trình này bao gồm các bước:

(i) thu sản phẩm kết tinh nhờ tăng hàm lượng curcumin từ curcuminoid chiết tách từ củ nghệ vàng bằng cách hòa tan curcuminoid có hàm lượng $\geq 92\%$ trong dung môi metanol có nồng độ từ 50% đến 90% theo tỉ lệ curcuminoid/dung môi metanol trong khoảng từ 1/32 đến 1/40 (khối lượng/thể tích), sau đó kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 20°C trong thời gian từ 1 giờ đến 5 giờ;

(ii) thu tinh thể tinh curcumin 98% bằng cách lọc hút chân không sản phẩm kết tinh thu tinh thể và nước ót, hòa tan tinh thể bằng hệ dung môi kết tinh metanol có nồng độ 50% đến 90% thu được tinh thể curcumin, lặp lại quá trình này một lần nữa, tinh thể curcumin được sấy khô tại 80°C thu tinh thể tinh curcumin 98%;

(iii) thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin bằng cách cho curcumin 98% vào dung môi phản ứng, chất xúc tác Raney-Nickel đã hoạt hóa theo tỉ lệ curcumin 98%:dung môi phản ứng theo tỷ lệ 1/10 đến 1/20 (g/ml), chất xúc tác/ curcumin 98% theo tỷ lệ 1/10 đến 5/10 (g/g) vào thiết bị phản ứng, nạp N₂ để loại bỏ O₂ trong thời gian 5 phút, áp suất khí 2 atm, nạp H₂ để loại bỏ N₂ trong thời gian 5 phút, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ 30 đến 90°C, áp suất 1,08 đến 4,93 atm trong thời gian từ 0,5 đến 4 giờ, thu được hỗn hợp phản ứng, sau đó đem hỗn hợp phản ứng làm mát ở nhiệt độ phòng cô cất loại dung môi tại áp suất giảm thu phần cặn cô, hòa tan phần cặn cô trong hệ dung môi kết tinh n-hexan/ethyl axetat (1/1, ml/ml) theo tỷ lệ phần cặn cô:hệ dung môi là 1/5-1/30 (g/mL) trong thời gian 10 phút, thu dung dịch chứa tetrahydrocurcumin;

(iv) thu tinh thể tetrahydrocurcumin thô bằng cách cho dung dịch chứa tetrahydrocurcumin được làm mát và kết tinh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C trong thời gian từ 18 đến 24 giờ thu được tinh thể tetrahydrocurcumin, lọc hút, tẩy màu tinh thể tetrahydrocurcumin bằng than hoạt tính với hàm lượng là 0,5-5% trong dung môi etanol, cất loại etanol, sấy khô thu được tinh thể tetrahydrocurcumin thô; và

(v) thu được tetrahydrocurcumin 98% bằng cách hòa tan tetrahydrocurcumin thô trong hệ dung môi kết tinh n-hexan/ethyl axetat (1/1, ml/ml) theo tỷ lệ

tetrahydrocurcumin thô: hệ dung môi từ 1/5 đến 1/10 (g/mL) ở nhiệt độ sôi $72,5^{\circ}\text{C}$, trong thời gian 10 phút; sau đó giảm nhiệt độ về nhiệt độ phòng, kết tinh được thực hiện ở 5 đến 25°C trong thời gian từ 16 đến 26 giờ, sau kết tinh, tinh thể được lọc hút, rửa lại bằng dung môi kết tinh ở 5°C 1 lần, sau đó sấy khô thu được tetrahydrocurcumin 98%.