

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC TRONG CỬ THUỘC HỌ GỪNG CÓ NGUỒN GỐC TỪ VIỆT NAM

Đặng Văn Hoài*, Olivier Duval**, Pascal Richomme**, Marie Lavault**,
Jean-Jacques Helesbeux**, Nguyen Thi Huu**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiều loài giống alpina hoặc giống curcuma thuộc họ gừng đóng vai trò quan trọng trong ngành dược, và đã được sử dụng rộng rãi như là thuốc dược liệu cổ truyền, vì những lợi ích của chúng như là ngăn chặn ung thư, kháng ung thư, kháng viêm và chữa trị nhiều bệnh khác

Mục tiêu: Nghiên cứu thành phần hoá học có hoạt tính sinh học trong bốn loại dịch chiết Cyclohexane, Dichloromethane, Ethyl acetate và Methanol, ở nhiệt độ phòng thí nghiệm. Những dịch chiết này được chiết từ cử dược liệu có nguồn gốc Việt Nam. Đặc biệt, cấu trúc hoá học trong dịch chiết có hoạt tính sinh học đã được xác định.

Đối tượng và phương pháp: Cử dược liệu thuộc họ gừng, có thể thuộc giống curcuma và loài chưa được biết chính xác. Cử dược liệu được tìm thấy mọc hoang dại trong rừng miền Trung Việt Nam, được đem về nuôi trồng trong vườn nhà và đã được dùng làm thuốc cổ truyền trị được bệnh ung thư. Cử dược liệu được chiết xuất ở nhiệt độ phòng, dịch chiết được làm khô dung môi dưới áp suất giảm. Thành phần hoá học trong dịch chiết đã được xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC., sắc ký khí GC., sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Các kỹ thuật phổ khối lượng mode ESI+ và mode ESI-. Cấu trúc hoá học cũng được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^1H , ^{13}C , DEPT, phổ cộng hưởng từ hạt nhân 2D NMR, HMQC, HMBC.

Kết quả: Kết quả nghiên cứu trên dịch chiết cử dược liệu thuộc họ gừng bằng sắc ký khí GC, sắc ký lớp mỏng TLC đã cho thấy thành phần chính tinh dầu có trong cử dược liệu giống thành phần tinh dầu có trong các loài khác đã biết thuộc giống curcuma. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton, phổ hồng ngoại IR đã cho thấy thành phần tinh dầu trong dịch chiết cyclohexane có chứa phân cấu trúc hoá học serquiterpene, serquiterpene lactone đặc trưng của thành phần tinh dầu trong hầu hết các loài thuộc giống curcuma. Dịch chiết ethyl acetate được chạy sắc ký cột silica gel phase thường, phân đoạn sắc ký qua cột được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế TLC preparative, chất tinh chế được phân tích phổ ^1H -nmr, ^{13}C -nmr, DEPT, HMQC, HMBC, MS, IR, HPLC đã cho thấy những cấu trúc của nhóm diaryl heptanoids, đặc biệt, có những cấu trúc chưa thấy đăng báo trong nghiên cứu về các loài thuộc giống curcuma.

Kết luận: Thành phần tinh dầu trong cử dược liệu ở Miền Trung Việt Nam giống thành phần tinh dầu trong các loài đã biết khác thuộc giống curcuma, khi chúng được đem nghiên cứu so sánh. Phân đoạn dịch chiết được tinh chế bằng sắc ký TLC preparative đã cho kết quả các thành phần có cấu trúc diaryl heptanoids. Cấu trúc 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane và những dẫn chất của chúng trong nghiên cứu này đã được chứng minh hoạt tính kháng ung thư. Đặc biệt, phát hiện ra 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane và những dẫn chất của chúng trong dịch chiết ethyl acetate và methanol phù hợp với kết quả đã nghiên cứu tìm thấy tác hoạt tính kháng ung thư của hai dịch chiết này. Hơn nữa, những aryl heptanoids này cũng đã được tìm thấy trong họ gừng Gingeraceae, trong một số loài thuộc giống alpina. Tuy nhiên, cấu trúc 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane chưa được tìm thấy đăng báo cho các loài thuộc giống curcuma.

Từ khóa: Diaryl heptanoids, Curcuma, Gingeraceae.

* Khoa Khoa học cơ bản - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh
Địa chỉ liên hệ: TS Đặng Văn Hoài ĐT: 0919263782

** Khoa Dược, Đại học Angers, Cộng Hoà Pháp
Email: dvhoai@yahoo.com

ABSTRACT

INVESTIGATION INTO BIOLOGICAL ACTIVITY CONSTITUENTS OF RHIZOMES BELONGING TO ZINGER FAMILY ORIGINATED FROM VIET NAM

Dang Van Hoai, Olivier Duval, Pascal Richomme, Marie Lavault, Jean-Jacques Helesbeux, Nguyen Thi Huu * Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 9 -15

Background: Many species belonging to genus *alpina* or genus *curcuma* of ginger family have played an important role in the pharmaceutical and have been widely used as a traditional herbal medicine due to its beneficial effects such as inhibiting carcinogenesis, cancer growth, anti-tumor, anti-inflammatory, and so on

Objectives: Investigation on biological activity constituents at room temperature in four kind of Cyclohexane, Dichloromethane, Ethyl acetate and Methanol extracts extracted from the plant material, rhizomes originated from Viet Nam. Especially, their biological activity structures were elucidated.

Materials and method: Rhizomes belongs to ginger family, It seems to be genus *curcuma* and species unknown. The rhizomes was found wild in the forest of Quang Nam cultivated and has long been used as anti-tumor traditional medicine. The rhizomes was extracted successively at room temperature, concentrated under reduced pressure. Chemical constituents were identified by TLC., GC., HPLC. technologies^(1,8 14,19,20). MS analysis was performed on instrument mass spectrometer at laboratory of Angers University. Mode ESI + and mode ESI – was performed and recorded in the range of *m/z* (amu) in the full scan acquisition mode. Nuclear magnetic resonance (NMR) ¹H, ¹³C, DEPT, the 2D NMR spectra HMQC, HMBC were recorded.

Results: investigation on rhizomes by GC and TLC reveals that the major essential oil constituents of rhizomes collected from Quang Nam are similar to other species of genus *curcuma*. The ¹H-nmr and IR showed compounds in cyclohexane extract contained moieties in sesquiterpene, sesquiterpene lactone structure of other *curcuma* essential oil constituents. The ethyl acetate extract was chromatographed on silica gel column with normal phase, The fraction were purified by TLC preparative, analyzed ¹H-nmr, ¹³C-nmr, DEPT, HMQC, HMBC, MS, IR, HPLC showed structures of diaryl heptanoids group, especially, there are structures which have never been published for *curcuma* species.

Conclusion: The majority of essential oil constituents of rhizomes collected from Quang Nam are similar to essential oil constituents of other species of genus *curcuma*. Fraction was purified by TLC preparative, In result the products contained diaryl heptanoids constituents. 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane and its derivatives found in this research revealed that cytotoxic activity of rhizome come from one of these components. Especially, discovery of 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane and its derivatives in ethyl acetate extract and methanol extract was matched with cytotoxic activity of these extracts found. Further more, these aryl heptanoids were also found in family gingeraceae, in some genus *alpina*. However, 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane has not been found in known-species of *curcuma*.

Key words: Diaryl heptanoids, *Curcuma*, *Gingiberaceae*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Họ gừng *Gingiberaceae* gồm 52 giống và hơn 1300 loài phân bố khắp vùng nhiệt đới Nam phi, châu Á và châu Mỹ. Ở Việt Nam, 19 loài *curcuma* đã được tìm thấy⁽⁵⁾ trong tổng số hơn 116 loài đã biết.

Nhiều loài thuộc giống *alpina* hoặc giống *curcuma* của họ gừng là những dược liệu quan

trọng. Giống *curcuma* được xác định và đặt tên bởi Linnaeus năm 1753 (Carl Von Linne'1707 – 1778)⁽²⁵⁾. Có nhiều loại củ giống *curcuma* đóng vai trò quan trọng trong y học, đã được dùng làm thuốc cổ truyền ở Trung quốc, Nhật và Đông nam châu Á vì những tác dụng hữu ích của chúng, như tác dụng kháng ung thư, kháng ung bướu, giảm cholesterol, chống oxy hóa,

kháng viêm, kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người^(2,6,8,11,18,20,21,21). Nghệ đã cho thấy tác dụng kháng khuẩn chống lại chủng Staphylococcus Aureus đề kháng methicilline (MRSA)⁽¹⁹⁾, cấu trúc hoá học diarylheptanoids đã cho thấy hoạt tính chống ung thư, sự chống lại tế bào human promyelocytic leukemia HL-60, HSC-2 và (HGF)^(21,27).

Mục tiêu: Nghiên cứu này xác định thành phần hoá học có hoạt tính sinh học trên bốn loại dịch chiết, được chiết từ củ thuộc họ gừng bằng bốn loại dịch chiết là Cyclohexane, Dichloromethane, Ethyl acetate and Methanol. Củ thuộc họ gừng được thu hoạch tại Miền Trung Việt Nam. Củ này đã được dùng như là thuốc nam trị bệnh ung bướu đã cho kết quả tốt, dịch chiết của củ đã được nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư tại Cộng Hoà Pháp và đã cho thấy kết quả dịch chiết củ thuộc họ gừng này có tác dụng kháng ung thư (cytotoxic). Hơn nữa, Diarylheptanoids từ Pericarps of Juglans Cathayensis Dode có tác dụng kháng ung thư đã được nghiên cứu và được công bố⁽¹³⁾.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Dược liệu, củ thuộc họ gừng thu hái ở Miền Trung Việt Nam được sấy lát mỏng, làm khô và chuyển sang Pháp theo đường hàng không.

Chiết dược liệu, củ được nghiền thành bột mịn, được nhồi vào cột và được chiết bằng các dung môi có độ phân cực tăng dần cyclohexane, dichloromethane, ethyl acetate, methanol ở nhiệt độ phòng thí nghiệm. Dịch chiết được bay hơi dưới áp suất giảm trên máy Genevac Z nhiệt độ phòng, khối lượng cần được cân và bảo quản ở 4 0C.

Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng nhôm Kieselgel 60 F₂₅₄ (dày 0.25 mm, 20 x 20 cm) Merck, Germany, vết được phát hiện bằng đèn UV (254 nm).

Sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC Prep.) được thực hiện trên tấm thủy tinh silica gel 60 F₂₅₄ glass plates (20 x 20 cm), Merck Germany.

Phân tích tinh dầu bằng sắc ký khí (GC) được chạy trên máy Aligent 6890 series GC system và Aligent 7683 series injector. Điều kiện tách sắc ký: cột mao quản silica (30 m x 0.32 mm, film dày 0.25 µm). nhiệt độ buồng nung từ 70 °C to 120 °C sự tăng nhiệt độ 5 °C/min và nhiệt được giữ ở 120 °C trong 25 min, và 120 °C tới 180 °C sự tăng nhiệt độ 5 °C/min và nhiệt độ được giữ tại 180 °C cho 16 min. khí mang hydrogen, nitrogen. Tỷ lệ 1:10. thể tích tiêm 0.1 µm.

Phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng cột C18 cột pha đảo, pha động bao gồm hệ dung môi A (nước chứa 0.05% v/v formic acid) và dung môi B (acetonitril). Chương trình rửa giải khởi đầu bằng tỉ lệ hệ dung môi A:B = 100:0 thay đổi đến A:B = 0:100 trong 40 phút. Tốc độ dòng 1 mL/min và xác định với detector ở 280 nm.⁽²⁶⁾

Phân tích phổ khối lượng (MS) được thực hiện trên máy phổ khối lượng tại phòng thí nghiệm SCAS của Đại học Angers, cộng hoà Pháp. Kỹ thuật xác định phổ khối mode ESI + and mode ESI – được sử dụng để xác định và kết quả được ghi bằng đơn vị m/z (amu).

Phổ hồng ngoại (IR) được đo trên máy quang phổ Brucker Vector 22 ($\lambda = 633$ nm), tại phòng thí nghiệm SONAS khoa Dược, Đại học Angers, Cộng hoà Pháp.

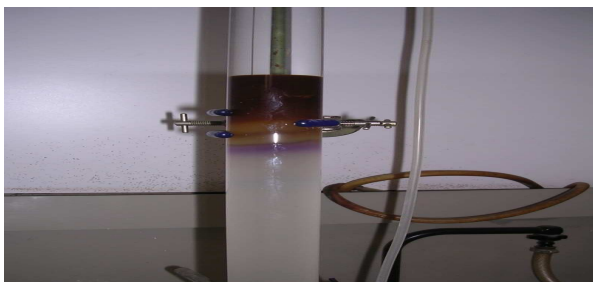
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (NMR) ¹H, carbon ¹³C và phổ DEPT được đo trên máy 270 MHz, Jeol JNM-GSX 270 WB FTNMR System. Chuyển dịch hoá học được đo bằng giá trị δ ppm, với chất chuẩn so sánh tetramethylsilan (TMS). Dung môi hoà tan chất được chạy phổ NMR là CDCl₃, CD₃OD được sản xuất bởi công ty Merck.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều (2D NMR spectra, HMQC, HMBC) được đo trên máy Brucker AVANCE DRX, tần số 500 MHz tại phòng thí nghiệm SCAS của Đại học Angers. Tất cả các mẫu đo có thể tích 600 µL trong ống chuẩn đường kính 5 mm, tại 20 °C.

KẾT QUẢ

Củ dược liệu thuộc họ gừng được nghiền thành bột mịn (500 g), được chiết lần lượt bằng các dung môi có độ phân cực tăng dần cyclohexane, dichloromethane, ethyl acetate và methanol, tại nhiệt độ phòng. Dịch chiết được cô dung môi bằng máy cô dưới áp suất giảm Evaporator Genevac Z-2 thu được 16 g cặn từ dịch chiết cyclohexane, 9.7 g cặn từ dịch chiết Dichloromethane, 2.9 g cặn từ dịch chiết ethyl acetate, 24 g cặn từ dịch chiết methanol.

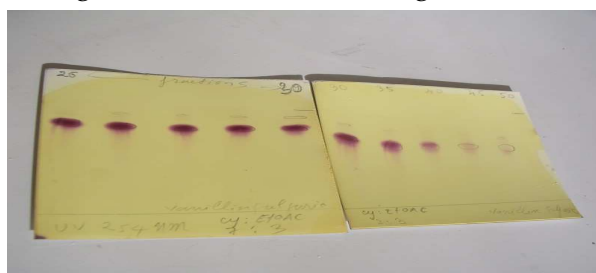
Cặn cyclohexane (5 g) được hấp phụ vào trong cột silica gel cột 1 (C1) (Hình 1), dùng hệ dung môi pha động lần lượt là (cyclohexane, cyclohexane: ethyl acetat, ethyl acetat : methanol) để rửa giải. Thu được các phân đoạn, trong đó phân đoạn từ F1 đến F155 màu sắc thay đổi từ hồng đến vàng, tím, hơi nâu, hơi vàng và nâu.



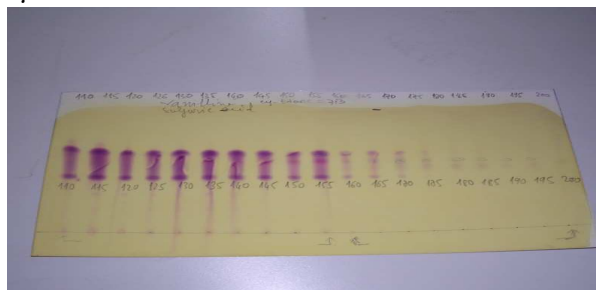
Hình 1: Cột 1 – cặn dịch chiết cyclohexane được chạy sắc ký

Phân đoạn F26 đến F30 thu được từ cột 1 cho thấy 1 vết màu hồng trên bản sắc ký lớp mỏng (Hình 2), phân đoạn này được kết hợp lại thu được 78,5 mg ở dạng sirô màu hơi nâu. Phân đoạn F110 đến F155 cho thấy 3 vết màu hồng trên bản sắc ký lớp mỏng (Hình 3), phân đoạn này được kết hợp lại thu được 1000 mg ở dạng sirô màu hơi nâu. Mọi cố gắng để tách các chất từ 3 vết (Hình 3) bằng sắc ký cột (cột 2, cột 3, cột 4) bằng các hệ dung môi pha động có độ phân cực tăng dần, bắt đầu bằng cyclohexane : ethyl acetate = 100 : 0 (v/v) theo sau là sự tăng dần tỉ lệ ethyl acetate 0,5%, 1%, 1,5%, 2% kết quả không tách được các vết riêng rẽ. Các vết trên TLC của phân đoạn F110 đến F155 đã được tinh chế theo

từng vết bằng sắc ký lớp mỏng chế hoá (TLC preparative), các vết tách được, được phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton $^1\text{H-NMR}$ và phổ hồng ngoại IR cho thấy thành phần hoạt chất trong phân đoạn F110 đến F155 có cấu trúc serquiterpene, serquiterpene lactone (Hình 4.), cấu trúc này phổ biến có trong thành phần tinh dầu của các loài curcuma khác thuộc họ gừng. Các vết màu hồng trên bản sắc ký lớp mỏng TLC (Hình 3) được cho là những đồng phân và những dẫn chất có cấu trúc tương tự nhau.



Hình 2: Sắc ký lớp mỏng phân đoạn F 26 đến F30 của cột 1



Hình 3: Sắc ký lớp mỏng phân đoạn F 110 đến F 155 của cột 1

Dùng sắc ký khí (GC) để nghiên cứu so sánh thành phần tinh dầu của củ thuộc họ gừng thu hái từ Miền Trung Việt Nam với tinh dầu có trong các loài curcuma thuộc họ gừng đã được biết như là *C. Longa*, *C. Zedoaria*, *C. Xanthorrhiza*, *C. Amada*, *C. Madias*, *C. Ducros* được lưu trữ tại phòng thí nghiệm khoa dược, đại học Angers, cộng hoà Pháp, kết quả phổ GC cho thấy thành phần tinh dầu trong củ thuộc họ gừng của Việt Nam có thành phần tương tự thành phần tinh dầu trong các loài curcuma đã biết. Đặc biệt, thành phần tinh dầu của củ thuộc họ gừng thu hái từ Miền Trung Việt Nam rất

dichloromethane-methanol. Các phân đoạn F42, F64, F67, F71, F74, F77, F83, F84, F85, F86, F87, F88, F89, F90, F93, F97, F103, F104 của cột 6 được phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HMQC, HMBC, MS, IR, HPLC đã cho thấy cấu trúc của các diaryl heptanoids (Hình 5), đặc biệt, một số cấu trúc mới chưa được công bố đối với các loài curcuma.

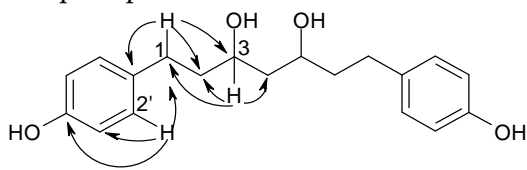
Phân đoạn F85 của cột 6 (khối lượng dịch chiết 2.7 grams, thể tích mỗi phân đoạn 10 mL, hệ dung môi pha động H, H-D, D-M. (với H: Hexane, D: Dichloromethane, M: Methanol) thu được tại hệ dung môi D-M (90:10), sau khi bay hơi dung môi, thu được rắn có màu hơi nâu, khối lượng 49 mg.

Phổ hồng ngoại đã cho thấy F85-C6: chất rắn vô định hình, phổ hồng ngoại IR (KBr tablet) ν_{max} : 3439 (OH), 3179 (OH), 2939 (CH), 1613, 1597 and 1514 (các vòng thơm), 1447, 1358, 1231, 1173, 1055, 821 cm^{-1} .

So sánh vùng vân tay (fingerprint region) với các cấu trúc diaryl heptanoids của các loài khác đã được công bố cho kết quả vùng vân tay giống nhau.

Tham khảo phổ hồng ngoại IR (KBr tablet) ν_{max} : 3279 (OH), 2933 (CH), 1613, 1598 and 1514 (aromatic rings), 1454, 1365, 1239, 1173, 1056, 826 cm^{-1} .

Phổ sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) cho kết quả 1 peak tại 279 nm.



3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane

Hình 5: Phổ tương quan HMBC của F85-C6

Bảng 1: Phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm) của F85-C6

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)		Vị trí proton
Tài liệu (15, 18, 23, 26)	F85-C6 / CD_3OD	
6.9 (d, 8.4 Hz)	6.9 (d, 8.6 Hz)	Aromatic protons
6.6 (d, 8.4 Hz)	6.6 (d, 8.2 Hz)	Aromatic protons
	4.1 (s)	OH
3.7 (m)	3.7 (m)	CH
2.6-2.5 (m)	2.5 (m)	CH ₂

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)		Vị trí proton
Tài liệu (15, 18, 23, 26)	F85-C6 / CD_3OD	
1.6 (m)	1.6 (m)	CH ₂
1.5 (dd, J = 6.5, 5.8)	1.5 (t)	CH ₂

Bảng 2: Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (δ ppm) của F85-C6

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (δ ppm)		Vị trí carbon	Loại carbon
Tài liệu (15, 18, 23, 26)	F85-C6 / CD_3OD		
	156	C _{4'}	C _{IV}
	134	C _{1'}	C _{IV}
	130	C _{2'}	-CH=
	116	C _{3'}	-CH=
	69	C ₃	CH
	45	C ₄	CH ₂
	41	C ₂	CH ₂
	32	C ₁	CH ₂

Bảng 3: Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ DEPT (δ ppm) của F85-C6

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ DEPT (δ ppm)		Vị trí carbon	Loại carbon
Tài liệu (15, 18, 23, 26)	F85-C6 / CD_3OD		
	C _{4'}	C _{IV}
	C _{1'}	C _{IV}
	129	C _{2'}	-CH=
	115	C _{3'}	-CH=
	68	C ₃	CH
	45	C ₄	CH ₂
	41	C ₂	CH ₂
	31	C ₁	CH ₂

Bảng 4: Phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HMQC, HMBC (δ ppm) của F85-C6

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$ (δ ppm)	DEPT (δ ppm)	HMQC (δ ppm)	HMBC (δ ppm)
6.9 (d, J = 8.7 Hz) 2H	156	--- C _{IV}	6.9 ↔ 130	6.9 ↔ 156, 116, 32
6.6 (d, J = 8.4 Hz) 2H	134	--- C _{IV}	6.6 ↔ 116	6.6 ↔ 156, 134
3.7 (m) 1H	130	129 - CH=	3.7 ↔ 69	3.7 ↔ 45, 41, 32
2.5 (m) 2H	116	115 - CH=	2.5 ↔ 32	2.5 ↔ 134, 130, 69, 41
1.6 (m) 2H	69	68 - CH	1.6 ↔ 41	1.6 ↔ 134, 69, 45, 32
1.5 (m) 1H	45	45 - CH ₂ -	1.5 ↔ 45	1.5 ↔ 69, 41
	41	41 - CH ₂ -		
	32	31 - CH ₂ -		

Các sản phẩm từ các phân đoạn F42, F64, F67, F71, F74, F77, F83, F84, F85, F86, F87, F88, F89, F90, F93, F97, F103, F104 của cột 6 thuộc các

dẫn chất diarylheptanoid có hai nhân aryl và một chuỗi heptane. Phổ ¹H-NMR (δ ppm) của các chất này đã được xác định.

KẾT LUẬN

Cấu trúc 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane và những dẫn chất của chúng được tìm thấy trong nghiên cứu này đã chứng minh tính kháng ung thư của củ thuộc họ gừng có nguồn gốc từ Miền Trung Việt Nam có được là do thành phần hoá học có tính sinh học 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane này. Đặc biệt, sự tìm thấy 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane và các dẫn chất của nó trong dịch chiết ethyl acetate và dịch chiết methanol đã khẳng định hoạt tính kháng ung thư của các dịch chiết này trong nghiên cứu hoạt tính sinh học trước đó. Hơn thế nữa, những aryl heptanoids này cũng đã được tìm thấy trong họ gừng gingeraceae, và trong một số loài thuộc giống alpina. Tuy nhiên, 3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane là những dẫn chất chưa được công bố với đầy đủ phổ nmr cho sự xác định đối với các loài thuộc giống curcuma.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ahmed S., Ansari S. H., Ali M., Bhatt D. and Ansari F. (2008), *Pharmacognosy Reviews*, 2 (3): 151-156.
- Ali M. S., Tezuka Y., Awale S., Banskota A. H. and Katoda S. (2001), *J. Nat. Prod.*, 64: 289-293.
- Apavatjirut P., Anuntalabhochai S., Sirirugsa P. and Alisi C. (1999). *Annals of Botany*, 84: 529-534 .
- Catalan C. A. N., Bardon A., Retamar J. A., Gros E. G., Verghese J. and Joy M. T.(1989). *Flavour and Fragrance Journal*, 4, 25-30.
- Chaveerach A., Sudmoon R., Tanee T., Mookamul P., Sattayasai N. and Sattayasai J.(2008), *Journal of Systematics and Evolution*, 46 (1): 80-88.
- Fraga B. M. (2005), *Nat. Prod. Rep.*, 22: 465-486.
- Goeren A. C., Cikrikci S., Cergel M. and Bilsel G. (2009). *Food Chemistry*, 113, 1239-1242.
- Golding B. T. and Villar E. P. (1992), *J. Chem. Soc. Trans.*, 1: 1519-1524 .
- He X. G., Lin L. Z., Lian L. Z. and Lindenmaier M.(1998). *Journal of chromatography A*, 818, 127-132 .
- Hikino H., Konno C., Agatsuma K., Takemoto T., Horibe I., Tori K., Ueyama M. and Takeda K. (1975). *J. C. S. Perkin I*, 478-484.
- Kaewamatawong R., Boonchoong P. and Teerawatanasuk N. (2009), *Phytochemistry letters*, 2:19-21.
- Lakshmi S., Dhanya G. S., Joy B., Padmaja G. and Remani P.(2008). *Med. Chem. Res.*, 17 , 335-344.
- Li Y., Ruan H., Zhou X., Zhang Y., Pi H. and Wu J.(2008). *Chem. Res. Chinese Universities*, 24 (4): 427-429.
- Mailina J., Azah M. A. N., Sam Y. Y., Chua S. L. L. and Ibrahim J.(2007). *Journal of Tropical Forest Science*, 19 (4):240-242 Matsuda H., Morikawa T., Ninomiya K. and Yoshikawa M. (2001), *Tetrahedron*, 57: 8443-8453.
- Matsuda H., Morikawa T., Ninomiya K. and Yoshikawa M. (2001). *Tetrahedron*, 57: 8443-8453.
- Merfort I. (2002), *Journal of chromatography A*, 967, 115-130.
- Sacchetti G., Maietti S., Muzzoli M., Scaglianti M., Manfredini S., Radice M., Bruni R. (2005). *Food Chemistry*, 91, 621-623.
- Sasaki Y. and Nagumo S. (2007), *Biol.Pharm. Bull.*, 30 (11): 2229-2230.
- Singh G., Singh O. P. and Maurya S. (2002), *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 75-81.
- Srivastava A. K., Srivastava S. K. and Syamsunda K. V. (2006). *Flavour and Fragrance Journal*, 21: 423-426.
- Suksamrarn A., Ponglikitmongkol M., Wongkrajang K., Chindaduang A., Kittidanairak S., Jankam A., Yingyongnarongkul B., Kittipanumat N., Chokchaisiri R., Khetkam P. and Piyachaturawat P. (2008), *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16: 6891-6902.
- Thaina P., Tungcharoen P., Wongnawa M., Reanmongkol W. and Subhadhirasakul S.(2009). *Journal of Ethnopharmacology*, 121, 433-443.
- Wang D. Y., Liu E. G. and Feng Y. J. (2006), *Chinese Journal of Chemistry*, 24, 1346-1351
- Wilson B., Abraham G., Manju V. S., Mathew M., Vimala B., Sundaresan S. and Nambisan B. (2005), *Journal of Ethnopharmacology*, 99, 147-151.
- Xia Q., Zhao K.J., Huang Z.G., Zhang P., T. T. X. Dong, Li S. P. and Tsim K. W. K. (2005), *J. Agric. Food Chem.* 53: 6019-6026
- Yang F. Q., Wang Y. T. and Li S. P. (2006), *Journal of chromatography A*, 1134, 226-231
- Yokosuka A., Mimaki Y., Sakagami H. and Sachida Y. (2002). *J. Nat. Prod.*, 65: 283-289

