(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 660 656**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **90 04472**

(51) Int Cl[5] : C 07 D 209/08, 209/06; C 08 B 30/18

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 06.04.90.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 11.10.91 Bulletin 91/41.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche :** *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY* — JP, *Société dite: ENSUIKO SUGAR REFINING CO., LTD.* — JP et *Société dite: JAPAN ORGANO CO., LTD.* — JP.

(72) **Inventeur(s) :** Isamu Uemasu, Yousuke Takagi et Makoto Chiwa.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Cabinet Weinstein.

(54) Procédé pour l'isolement de l'indole et agent formant un complexe d'inclusion à utiliser dans ce procédé.

(57) L'invention concerne un procédé pour l'isolement de l'indole d'un mélange en contenant.

Selon l'invention, on porte un mélange contenant de l'indole en contact avec une α-cyclodextrine substituée sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de maltooligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone et des groupes carboxyalkyles pour former un complexe d'inclusion de l' α-cyclodextrine substituée avec l'indole inclus, et on extrait l'indole du complexe d'inclusion.

L'invention s'applique notamment à la préparation de matières premières pour des parfums, pour la synthèse de médicaments, de produits chimiques pour l'agriculture, de colorants.

FR 2 660 656 - A1

La présente invention se rapporte à un procédé pour efficacement isoler l'indole, utile comme parfum et comme matière première pour les synthèses chimiques, d'un mélange contenant de l'indole tel que du goudron de charbon, ainsi qu'un agent formant un complexe d'inclusion à utiliser dans cet isolement.

L'indole est une substance importante, non seulement comme parfum, mais également comme matière première pour les synthèses des médicaments, des produits chimiques pour l'agriculture, des colorants et autres. L'indole naturel existe dans une fraction de goudron de charbon. Cependant, la plus grande partie de l'indole dont on dispose maintenant commercialement au Japon est produite par une synthèse chimique, dont la méthode principalement utilisée implique une réaction de l'aniline avec l'oxyde d'éthylène pour donner la N-β-hydroxyéthylaniline et une réaction de déshydratation de N-β-hydroxyéthylaniline avec du chlorure de zinc fondu ou analogue par chauffage pour donner de l'indole.

Par ailleurs, le procédé d'obtention d'indole par son isolement d'une fraction de goudron de charbon, que l'on utilise depuis longtemps, implique une réaction de l'indole avec le sodium métallique ou analogue pour préparer un sel d'indole avec ensuite isolement du sel et sa décomposition subséquente avec de l'eau. Cependant, plusieurs nouveaux procédés d'isolement de l'indole d'un mélange contenant de l'indole ont récemment été proposés et brevetés. Les méthodes principales du type décrit ci-dessus comprennent des procédés où l'on utilise de la zéolite comme adsorbant pour la séparation de l'indole tandis que l'on utilise de l'acétonitrile ou analogue comme solvant de développement (voir divulgation brevets japonais N°s 88 465/1984 et 164 775/1984), et des procédés comprenant le contact d'un mélange contenant de l'indole avec un acide pour former un sel d'oligomère d'indole, la séparation du sel d'oligomère avec son enlèvement de l'acide et la décomposition thermique du sel d'oligomère

pour obtenir l'indole (voir divulgation brevets japonais N°s 249 967/1987, 249 968/1987 et 265 261/1987).

Aucun de ces procédés n'est économiquement utilisable pour isoler l'indole d'un mélange contenant de l'indole parce qu'ils nécessitent un prix très élevé pour l'isolement, impliquent des opérations fastidieuses et/ou consomment une grande quantité d'énergie.

En conséquence, la présente invention a pour objet de procurer un nouveau procédé économique permettant d'isoler très sélectivement l'indole, en tant que composant utile contenu dans un mélange organique tel que le goudron de charbon, du mélange organique, par l'utilisation d'une α-cyclodextrine substituée produite en vue d'améliorer la solubilité dans l'eau de l'α-cyclodextrine. La présente invention a pour autre objet de produire un agent utile pour l'isolement de l'indole.

Dans un aspect de la présente invention, on prévoit un procédé pour l'isolement de l'indole d'un mélange contenant de l'indole, qui comprend l'étape de porter un mélange contenant de l'indole en contact avec une α-cyclodextrine substituée sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de maltooligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone et des groupes carboxyalkyles, pour former un complexe d'inclusion de l'α-cyclodextrine substituée où est inclus l'indole, et l'étape d'extraire l'indole du complexe d'inclusion ci-dessus mentionné.

Sous un autre aspect de la présente invention, on prévoit un agent formant un complexe d'inclusion à utiliser dans l'isolement de l'indole qui est une α-cyclodextrine substituée sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément

choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de maltooligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone et des groupes carboxyalkyles.

Les agents utilisables pour l'isolement de l'indole selon la présente invention sont les α-cyclodextrines substituées sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de maltooligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone et des groupes carboxyalkyles.

La présente invention est basée sur les découvertes que les complexes d'inclusion de telles α-cyclodextrines substituées avec de l'indole ont une solubilité dans l'eau si élevée, en comparaison avec ceux d'autres cyclodextrines et leurs dérivés substitués, qu'aucun précipité ne se forme au cours de l'extraction ce qui permet de simplifier avantageusement l'opération d'extraction et que les complexes d'inclusion ci-dessus mentionnés des α-cyclodextrines substituées avec de l'indole ont une constante de formation si grande en comparaison avec les complexes d'inclusion d'une telle α-cyclodextrine substituée avec d'autres composés organiques que cela permet à l'indole contenu dans un mélange contenant de l'indole d'être sélectivement extrait du mélange par l'un des complexes d'inclusion ci-dessus mentionnés pour effectuer son isolement. Tandis que l'utilisation de telles α-cyclodextrines substituées, en particulier la glucosyl-α-cyclodextrine et la maltosyl-α-cyclodextrine, pour former des complexes d'inclusion, a déjà été utilisée dans le domaine des produits alimentaires et analogues, il n'y a pas de cas tels que dans la présente invention où les capacités de telles α-cyclodextrines substituées pour former un complexe d'inclusion ont été utilisées

afin d'isoler un composé particulier d'un mélange compliqué formé de nombreux types de composants.

Selon la présente invention, une α-cyclodextrine telle que mentionnée ci-dessus est dissoute dans l'eau pour préparer sa solution aqueuse, à laquelle on ajoute alors un mélange contenant de l'indole tel qu'une fraction de goudron de charbon, avec ensuite agitation vigoureuse du mélange résultant. La concentration de l'α-cyclodextrine substituée dans la solution aqueuse ci-dessus mentionnée est de manière appropriée de 5 à 30% en poids en se basant sur l'eau, et de préférence de 10 à 15% en poids en se basant sur l'eau. De plus, l'utilisation d'α-cyclodextrine non substituée ou d'une autre α-cyclodextrine substituée pour former son complexe d'inclusion avec l'indole, dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 5% en poids, force son complexe d'inclusion avec l'indole à précipiter désavantageusement au cours de la formation du complexe d'inclusion ou à provoquer désavantageusement la formation du complexe d'inclusion ci-dessus mentionné à une très faible concentration en α-cyclodextrine substituée ou non substituée. Au contraire, les α-cyclodextrines substituées ci-dessus, telles que spécifiées dans la présente invention, peuvent être utilisées sans ces inconvénients.

Le rapport de mélange de la solution aqueuse de l'α-cyclodextrine substituée au mélange contenant de l'indole est tel que la quantité molaire de l'α-cyclodextrine substituée est de préférence de 1 à 10 fois celle de l'indole contenu dans le mélange. L'agitation peut être effectuée aussi vigoureusement que possible pendant quelques dizaines de minutes jusqu'à plusieurs heures. La réaction d'inclusion peut être effectuée à des températures ordinaires mais elle est de préférence effectuée en chauffant entre environ 30 et environ 45°C du point de vue vitesse de la réaction. Après

accomplissement de la réaction, la séparation huile-eau du mélange réactionnel est effectuée selon une méthode appropriée, dont des exemples comprennent une séparation centrifuge qui peut continuer pendant 5 à 10 minutes, et d'autres méthodes connues telles qu'utilisées dans l'extraction liquide-liquide pour améliorer la possibilité de séparation d'une couche d'huile et d'une couche d'eau, comme une méthode comprenant l'addition d'un sel dans le mélange réactionnel.

L'isolement de l'indole du complexe d'inclusion ci-dessus mentionné dissous dans la couche d'eau peut s'effectuer par addition d'un solvant organique volatil tel que l'éthyl éther à la couche d'eau et en secouant le mélange résultant pour extraire l'indole dans une couche organique. Alternativement, la solution aqueuse du complexe d'inclusion peut être chauffée pour dissocier l'indole du complexe d'inclusion, avec ensuite extraction de l'indole dissocié avec un solvant organique approprié tel que l'hexane. Dans chaque cas, la couche d'eau résultante a la forme d'une solution aqueuse transparente de l'α-cyclodextrine substituée. Le solvant organique est vaporisé de la couche organique résultante contenant de l'indole et on extrait pour obtenir l'indole.

Lorsque l'isolement de l'indole par une seule réaction d'inclusion est si insuffisant que l'indole isolé contient d'autres composants en mélange avec lui, l'indole contenant les autres composants, obtenu après extraction dans la couche organique puis isolé par vaporisation du solvant organique selon le processus ci-dessus, peut être utilisé comme matière première à soumettre de nouveau à la réaction d'inclusion de l'indole avec l'α-cyclodextrine substituée pour augmenter la pureté de l'indole.

Les molécules de l'α-cyclodextrine substituée utilisée dans la présente invention ne subissent pas de décomposition en elles-mêmes pendant tout le procédé ci-dessus. En conséquence, l'α-cyclodextrine substituée

utilisée peut être réutilisée après sa récupération.

L'utilisation de l'α-cyclodextrine substituée en tant qu'agent complexant les inclusions pour l'isolement de l'indole selon la présente invention n'est pas restreinte à l'isolement de l'indole de la fraction de goudron de charbon ci-dessus mentionnée et peut s'appliquer à l'isolement de l'indole d'une grande variété de mélanges contenant également de l'indole. Des exemples de tels mélanges comprennent des mélanges d'hydrocarbures contenant de l'indole et d'autres mélanges d'indole avec un ou plusieurs composés organiques comme un ou plusieurs alcools, un ou plusieurs esters et/ou un ou plusieurs acides carboxyliques.

Les Exemples qui suivent illustreront spécifiquement la présente invention mais ne doivent pas être pris comme limitant le cadre de l'invention.

EXEMPLE 1

On a ajouté 0,05 ml d'une huile préparée en lavant une fraction de goudron de charbon, obtenue par distillation fractionnée dans une plage de températures de 240 à 270°C, avec une solution aqueuse d'acide sulfurique puis avec une solution aqueuse de soude, à 5 ml d'une solution aqueuse à 10% en poids de monomaltosyl-α-cyclodextrine. Le mélange résultant a été soumis à agitation à 25°C pendant 2 heures. Ensuite, le mélange réactionnel a été soumis à 10 minutes d'une séparation centrifuge à 2.500 t/mn. La couche d'eau résultante a été séparée de la couche organique et mélangée à l'éthyl éther par secousses. L'éthyl éther a été vaporisé de la couche d'éther résultante pour obtenir une substance organique.

Le Tableau 1 montre les changements des proportions des composants majeurs dans cet exemple, qui sont les résultats des analyses par chromatographie gazeuse capillaire. Les chiffres du Tableau 1 se rapportent à des pourcentages des composants en termes du pourcentage de l'aire d'une crête assignée à chaque composant en se basant sur l'aire totale de toutes les crêtes.

TABLEAU 1 Changements des proportions des composants par réaction d'inclusion

	Matière première (# 1)	1er extrait dans l'huile	Composants non inclus dans l'huile
indole	2,6 %	32,7 %	0,4 %
2-MN (*)	14,9 %	34,8 %	11,0 %
1-MN (**)	10,9 %	0 %	10,0 %
autres composants	71,6 %	32,5 %	78,6 %

(*) 2-MN : 2-méthylnaphtalène

(**) 1-MN : 1-méthylnaphtalène

(# 1) La matière première est une huile préparée par lavage d'une fraction de goudron obtenue par distillation fractionnée dans une plage de températures de 240 à 270°C avec une solution aqueuse d'acide sulfurique puis avec une solution aqueuse de soude pour enlever les composants fortement basiques et les composants phénoliques.

EXEMPLE 2

On a ajouté 0,05 ml d'une fraction de goudron de charbon obtenue par distillation fractionnée dans une plage de températures de 240 à 270°C à 5 ml d'une solution aqueuse à 10% en poids de monomaltosyl-α-cyclodextrine. Ensuite, on a répété sensiblement le même processus qu'à l'Exemple 1. Les résultats sont montrés au Tableau 2, où les chiffres ont les mêmes significations qu'à l'Exemple 1.

TABLEAU 2 Changements des proportions des composants par réaction d'inclusion

	Matière première (# 2)	1er extrait dans l'huile	Composants non inclus dans l'huile
indole	2,7 %	29,5 %	0,2 %
quinoline	1,3 %	8,5 %	0 %
isoquinoline	0,6 %	4,4 %	0 %
2-MN (*)	13,4 %	19,1 %	12,6 %
autres composants	82,0 %	38,5 %	87,2 %

(*) 2-MN : 2-méthylnaphtalène

(# 2) La matière première est une fraction de goudron obtenue par distillation fractionnée dans la plage de températures de 240 à 270°C.

Selon la présente invention, l'indole peut être très sélectivement isolé d'un mélange contenant de l'indole par une réaction d'inclusion et une opération d'extraction sans précipitation d'un complexe d'inclusion d'indole.

Une α-cyclodextrine substituée utilisée pour isoler l'indole par sa réaction d'inclusion avec l'indole et une opération d'extraction peut être utilisée de manière répétée dans l'isolement de l'indole. Cela, avec l'opération simplifiée d'extraction, permet de réduire le prix d'isolement de l'indole.

REVENDICATIONS

1.- Procédé pour l'isolement de l'indole d'un mélange contenant de l'indole, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de porter un mélange contenant de l'indole en contact avec une α-cyclodextrine substituée sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de maltooligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone, et des groupes carboxyalkyles, pour former un complexe d'inclusion de ladite α-cyclodextrine susbtituée où est inclus l'indole et l'étape d'extraction de l'indole dudit complexe d'inclusion.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange contenant de l'indole est une fraction de goudron de charbon.

3.- Agent formant un complexe d'inclusion à utiliser pour l'isolement de l'indole, caractérisé en ce que ledit agent est une α-cyclodextrine substituée sous la forme d'une α-cyclodextrine ayant l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe hydroxyle substitué par au moins un élément choisi dans le groupe consistant en un groupe glucosyle, un groupe maltosyle, des résidus de malto-oligosaccharide, un groupe hydroxyéthyle, un groupe hydroxypropyle, un groupe méthyle, un groupe sulfone et des groupes carboxyalkyles.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2660656

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

N° d'enregistrement national

FR 9004472
FA 439695

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, 1989, page 756, résumé no. 194590w, Columbus, Ohio, US; & JP-A-01 79 150 (AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCES AND TECHNOLOGY) 24-03-1989 ---	1,2
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, 1990, page 125, résumé no. 219152r, Columbus, Ohio, US; I. UEMASU et al.: "Concentration of indole in coal tar using alpha-cyclodextrin as the host for inclusion complexation", & J. INCLUSION PHENOM. MOL. RECOGNIT. CHEM. 1989, 7(3), 327-31 -----	1,2

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

C 07 D 209/00
C 08 B 37/00

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
10-12-1990	VAN BIJLEN H.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)