(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
03 octobre 2024 (03.10.2024)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2024/200978 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 327/22 (2006.01) *C07C 321/04* (2006.01)
C07C 319/02 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2024/050410

(22) Date de dépôt international :
29 mars 2024 (29.03.2024)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
FR2303197 31 mars 2023 (31.03.2023) FR

(71) Déposant : **ARKEMA FRANCE** [FR/FR] ; 420 rue d'Estienne d'Orves, 92700 COLOMBES (FR).

(72) Inventeurs : **SKOWRON, Pierre-Thomas** ; ARKEMA France - GRL, RD 817, 64170 LACQ (FR). **MENDES, Sophie** ; ARKEMA France - GRL, RD 817, 64170 LACQ (FR). **TOURNEUR, Kévin** ; ARKEMA France - GRL, RD 817, 64170 LACQ (FR).

(74) Mandataire : **STEFENEL, Alexandra** ; 420 rue d'Estienne d'Orves, 92700 COLOMBES (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:
— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2(h))*

(54) **Title:** POLYTHIOL COMPOSITIONS AND METHOD FOR PREPARING SAME FROM TERPENES OR TERPENE DERIVATIVES

(54) **Titre :** COMPOSITIONS DE POLYTHIOLS ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION A PARTIR DE TERPENES OU DE DERIVES TERPENIQUES

(57) **Abstract:** The present invention relates to a method for preparing a polythiol from a terpene or terpene derivative, and to polythiol compositions and novel polythiols. The method comprises the following steps: a) reacting a terpene or a terpene derivative with a thiocarboxylic acid in the presence of oxygen (O2) and of at least one organic solvent so as to obtain a reaction medium comprising a polythioester and the at least one solvent; b) deprotecting the polythioester obtained in step a) so as to obtain a polythiol; wherein step a) and step b) are carried out in one-pot synthesis.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne un procédé de préparation d'un polythiol à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique, ainsi que des compositions de polythiol et de nouveaux polythiols. Le procédé comprend les étapes suivantes : a) on fait réagir un terpène ou un dérivé terpénique avec un acide thiocarboxylique en présence d'oxygène (O2) et d'au moins un solvant organique, de façon à obtenir un milieu réactionnel comprenant un polythioester et ledit au moins un solvant; b) on effectue une étape de déprotection du polythioester obtenu à l'étape a), de façon à obtenir un polythiol; dans lequel l'étape a) et l'étape b) sont réalisées en synthèse one pot.

WO 2024/200978 A1

DESCRIPTION

TITRE : COMPOSITIONS DE POLYTHIOLS ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION A PARTIR DE TERPENES OU DE DERIVES TERPENIQUES

La présente invention concerne un procédé de préparation de compositions de polythiols utilisant des terpènes ou des dérivés terpéniques comme réactifs de départ, ainsi que les compositions de polythiols susceptibles d'être obtenues par ce procédé.

Les polythiols sont des molécules présentant un grand intérêt industriel. Ils sont par exemple utilisés comme agents de réticulation, notamment à basse température.

Il existe aujourd'hui plusieurs voies de synthèse pour obtenir des polythiols. Parmi les méthodes les plus utilisées, on peut citer la réaction entre des polyols et des mercaptoacides (décrite par exemple dans la demande US 2005153231). Si cette réaction est aisée et permet d'accéder à des structures de polythiols variées, les produits obtenus présentent généralement des résistances faibles à l'hydrolyse en raison de la présence importante de fonctions esters.

Alternativement, l'addition directe d'hydrogène sulfuré sur des polyènes par catalyse acide ou photochimique permet l'obtention de molécules sans fonctions hydrolysables. Cette addition est notamment décrite dans la demande WO 12018757. Cependant, avec cette méthode, de grandes quantités de composés de type sulfures peuvent être co-produites et, selon les réactifs utilisés, des problèmes de conversion peuvent apparaitre. Ainsi, les molécules obtenues peuvent comporter de nombreuses doubles liaisons non converties, ce qui génère des problèmes de stabilité et abaisse le taux de fonctions -SH global. Dans le cas d'un réactif de départ de type triène par exemple, cela se traduit notamment par la présence de mono- et/ou de dithiols en quantité importante dans la composition obtenue.

Or, le contrôle et/ou la diminution de la formation de ces sous-produits tels que les mono- et/ou di-thiols est important selon les domaines applicatifs visés. En effet, leur teneur a une influence sur le degré de réticulation des matériaux ensuite préparés, en particulier des matériaux thermodurcissables produits à partir d'une résine et d'un durcisseur de type polythiol. Il a ainsi été démontré que le degré de réticulation influence les propriétés physiques et visco-élastiques des polymères tels que leur densité, leur module, leurs limites du domaine d'élasticité ou leur température de transition vitreuse (Tv, ou Tg en langue anglaise pour *glass)*. La Tg est classiquement déterminée par la méthode DSC pour *Differential Scanning Calorimetry* en langue anglaise ou par analyse mécanique dynamique DM(T)A).

Ces paramètres sont directement liés au comportement des matériaux tels que la dureté, l'élasticité, la flexibilité ou encore la résistance à la déchirure. On cherche notamment à obtenir des polymères ayant une température de transition vitreuse élevée, afin d'obtenir des matériaux avec une résistance thermique plus importante (c'est-à-dire qui conservent leurs caractéristiques sur une plage de température plus large).

Il existe donc un besoin pour un procédé de préparation industriel de polythiols qui permette de contrôler, voire de maximiser, la conversion des doubles liaisons C=C en fonctions -SH. Il existe également un besoin pour un procédé de préparation de polythiols qui permette de contrôler, voire de réduire, la formation des sous-produits (par exemple les mono- et/ou -dithiols dans le cas de la préparation de trithiols ou encore les sulfures).

Une solution technique consiste à passer par des intermédiaires polythioesters : les doubles liaisons C=C sont converties en fonctions de type R'-C(O)-S-R'', qui sont ensuite déprotégées pour obtenir les polythiols souhaités. Cependant, ces intermédiaires polythioesters représentent une grande difficulté technique pour une mise en œuvre industrielle. Il s'agit généralement de composés très visqueux voire solides. Ils sont ainsi difficilement manipulables pour être engagés dans l'étape de déprotection. Ils génèrent donc de nombreux problèmes pratiques au niveau industriel et sont en réalité peu utilisés.

De plus, ces polythioesters sont classiquement obtenus par réaction d'un polyène avec un acide thiocarboxylique, en particulier l'acide thioacétique. Or, cette réaction implique l'utilisation d'un grand excès d'acide thiocarboxylique, qui doit être éliminé avant l'étape de déprotection. Ainsi, des étapes supplémentaires d'évaporation de cet excès d'acide thiocarboxylique et/ou de purification des polythioesters sont nécessaires pour effectuer l'étape suivante de déprotection.

Enfin, les réactifs utilisés dans ce type de procédé sont généralement des hydrocarbures dérivés du pétrole. Au vu des enjeux actuels environnementaux et climatiques, on recherche des procédés mettant en œuvre des matières premières biosourcées et/ou renouvelables.

Il existe donc un besoin pour un procédé amélioré de préparation de polythiols, par l'intermédiaire de polythioesters.

Il existe également un besoin pour un procédé amélioré de préparation de polythiols, à partir de matières premières biosourcées et/ou renouvelables.

Il existe un besoin pour des compositions de polythiols dont le taux de fonctions -SH est contrôlé, voire maximisé. On entend par « taux de fonctions -SH », le ratio de la masse de la totalité des fonctions -SH / masse totale de la composition.

Il existe également un besoin pour des compositions de polythiols obtenues à partir de matières biosourcées et/ou renouvelables.

La présente invention a pour objectif de fournir un procédé de préparation de compositions de polythiols amélioré, à partir de terpènes ou de dérivés terpéniques, dont la mise en œuvre industrielle est simplifiée.

La présente invention a pour objectif de fournir un procédé de préparation de compositions de polythiols amélioré, à partir de terpènes ou de dérivés terpéniques, grâce auquel le taux de fonctions -SH est contrôlé, voire maximisé.

La présente invention a également pour objectif de fournir des compositions de polythiols améliorées, notamment avec un taux de fonctions -SH contrôlé, voire maximisé.

La présente invention a également pour objectif de fournir des compositions de polythiols issues de matières premières biosourcées et/ou renouvelables, à savoir les terpènes et les dérivés terpéniques.

La présente invention a pour objectif de fournir des compositions de polythiols utiles à la préparation de polymères, de préférence de polymères thermodurcissables.

La présente invention répond en tout ou partie aux objectifs ci-dessus.

Les présents inventeurs ont découvert de façon surprenante qu'il est possible de mettre en œuvre un procédé « one pot » (également appelé monotope) pour la synthèse de polythiols à partir de terpènes ou de dérivés terpéniques. Par « procédé one pot », on entend notamment un procédé dans lequel les intermédiaires de synthèse (soit les polythioesters tels que selon l'invention) ne sont pas isolés du milieu réactionnel pour effectuer l'étape de déprotection suivante. Dans le cadre de la synthèse industrielle de polythiols, un tel procédé one pot présente de nombreux avantages.

En particulier, l'étape de formation des intermédiaires polythioesters selon l'invention (ci-après étape a)) permet d'obtenir une très bonne conversion (notamment entre 90% et 100% de conversion du terpène ou du dérivé terpénique) tout en évitant d'utiliser un excès trop important d'acide thiocarboxylique. En effet, un excès important d'acide thiocarboxylique est classiquement utilisé dans les procédés de l'art antérieur, ce qui représente une perte pour le procédé et génère une grande quantité de déchets à isoler et à traiter. De plus, un tel excès n'est pas compatible avec un procédé « one pot » car il faut l'éliminer avant l'étape de déprotection. La présente invention permet d'éviter ces inconvénients, ce qui représente un avantage économique mais aussi environnemental.

Un autre avantage de la présente invention est que le milieu réactionnel comprenant les intermédiaires polythioesters obtenu à l'issue de l'étape a) peut être agité et manipulé facilement. Il peut notamment se présenter sous la forme d'un liquide ou d'une suspension, légèrement visqueux ou visqueux. On évite ainsi des difficultés d'opérabilité au niveau industriel.

Le milieu réactionnel comprenant les intermédiaires polythioesters est également compatible avec l'étape de déprotection (ci-après étape b)), ce qui représente une simplification du procédé.

Ainsi, les étapes a) et b) telles que selon l'invention se réalisent en « one pot ». Le procédé est donc nettement amélioré car les étapes intermédiaires d'élimination de l'excès d'acide thiocarboxylique et/ou de purification des intermédiaires polythioesters, telles que l'extraction, la recristallisation et/ou la distillation, sont ainsi évitées.

De plus, les terpènes et leurs dérivés peuvent s'avérer particulièrement utiles comme polyènes de départ menant aux polythiols. Les terpènes et dérivés répondent à de nombreuses problématiques environnementales et climatiques actuelles. Ils sont généralement biosourcés, c'est-à-dire issus de matière organique renouvelable (biomasse), d'origine végétale ou animale. Ils présentent également une grande diversité de structures, ce qui permet une grande versatilité d'utilisations.

Les compositions de polythiols susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'invention sont nouvelles et présentent un taux -SH contrôlé, voire maximisé. Elles se caractérisent notamment par un ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ tel que défini ci-après élevé. Elles sont particulièrement adaptées à la préparation de matériaux tels que les plastiques thermodurcissables, à partir de résines. Ainsi, la présente invention permet d'obtenir des matériaux avec des propriétés supérieures. Par exemple, on peut obtenir des polymères ayant une Tg plus élevée, donc une résistance thermique supérieure, et/ou des propriétés de résistance à la compression supérieure et/ou un module et un domaine d'élasticité plus grands.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé de préparation d'un polythiol comprenant les étapes suivantes :

a) on fait réagir un terpène ou un dérivé terpénique avec un acide thiocarboxylique en présence d'oxygène (O_2) et d'au moins un solvant organique, de façon à obtenir un milieu réactionnel comprenant un polythioester et ledit au moins un solvant organique ; et

b) on effectue une étape de déprotection du polythioester obtenu à l'étape a), de façon à obtenir un polythiol ;

dans lequel l'étape a) et l'étape b) sont réalisées en synthèse one pot (ou monotope).

La présente invention concerne une composition A de polythiol obtenue à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant x doubles liaisons C=C, ladite composition comprenant :

- le polythiol correspondant audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant x fonctions -SH ; et
- le(s) thiol(s) correspondant(s) audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant (x-1) fonctions -SH, avec x étant un nombre entier supérieur ou égal à 3 ; et de préférence dans laquelle le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ est compris entre 1:1 et 50 000:1, de préférence entre 2 :1 et 50 000 :1.

La présente invention concerne également un polythiol choisi parmi le trithiol issu du dihydro-farnésène, l'heptathiol issu de l'isosqualène et le tétrathiol issu du camphorène.

Par « alkyle », on entend notamment un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant de 1 à 10, de préférence de 1 à 4, atomes de carbone.

Par « aryle », on entend notamment un radical hydrocarboné cyclique (monocyclique, bicyclique ou tricyclique) aromatique comportant de 6 à 10 atomes de carbone, de préférence un phényle ou un naphtyle, plus préférentiellement un phényle.

Par « aralkyle », on entend notamment un alkyle substitué par un aryle, par exemple le benzyle.

Terpènes

On entend notamment par « terpènes » des composés hydrocarbonés linéaires, ramifiés ou cycliques, constitués d'unités isoprèniques répétitives $(C_5H_8)_n$, n étant un nombre entier compris entre 2 et 8, de préférence compris entre 2 et 6. En particulier, lesdits terpènes comprennent au moins trois doubles liaisons C=C. Préférentiellement, lesdits terpènes comprennent 3, 4, 5 ou 6 doubles liaisons C=C.

Les terpènes sont souvent commercialisés sous la forme de compositions comprenant différents isomères, dont les proportions peuvent varier (notamment en fonction de leur procédé d'obtention). De telles compositions sont incluses dans le cadre de la présente invention et peuvent être utilisées directement comme réactif de départ.

Les familles de terpènes sont classiquement catégorisées à partir de la valeur de n (avec le nombre d'atomes de carbone correspondant), selon le tableau ci-dessous :

[Table 1]

Valeur de n	2 (C10)	3 (C15)	4 (C20)	5 (C25)	6 (C30)	8 (C40)
Famille	Monoterpènes	Sesquiterpènes	Diterpènes	Sesterterpènes	Triterpènes	Tétraterpènes

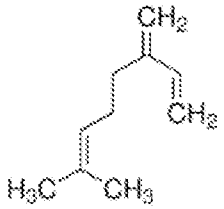
En particulier, les terpènes sont choisis parmi les monoterpènes, les triterpènes et les sesquiterpènes. Plus particulièrement, les terpènes sont choisis parmi les terpènes linéaires ou ramifiés.

Parmi les terpènes préférés, on peut citer le myrcène et le farnésène.

Le myrcène :

Le myrcène est un monoterpène. Il existe différents isomères du myrcène et parmi lesquels l'ocimène et l'alloocimène. En particulier, on peut citer l'alpha-myrcène, le béta-myrcène, le cis-alpha-ocimène, le trans-alpha-ocimène, le cis-béta-ocimène, le trans-béta-ocimène, le 4-cis-6-cis-alloocimène, le 4-cis-6-trans-alloocimène, le 4-trans-6-cis-alloocimène et le 4-trans-6-trans-alloocimène (cf. [Figure 1]). De préférence, on utilise le béta-myrcène qui est la forme naturelle (n° CAS : 123-35-3), de formule suivante :

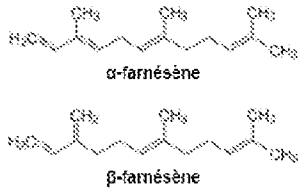
[Chem 1]



Le farnésène :

Le farnésène est un sesquiterpène. Il existe sous la forme de deux isomères : l'alpha-farnésène (n° CAS : 502-61-4) et le béta-farnésène (n° CAS : 502-60-3) de formules suivantes :

[Chem 2]



On peut citer plus particulièrement le cis-alpha-farnésène, le trans-alpha-farnésène, le cis-béta-farnésène et le trans-béta-farnésène. Le béta-farnésène est préféré, et plus préférentiellement encore le trans-béta-farnésène (n° CAS : 18794-84-8).

Comme autres terpènes, on peut utiliser l'humulène (CAS 6753-98-6), l'élémène, le germacrène, le bisabolène, le cembrène, le casbène, le zingibérène, le camphorène et leurs isomères. En particulier, on peut citer les isomères suivants : l'alpha-élémène, le béta-élémène, le gamma-élémène, le delta-élémène, le germacrène A, le germacrène B, le germacrène C, le germacrène D, le germacrène E, l'alpha-bisabolène, le béta-bisabolène et le gamma-bisabolène.

<u>Dérivés terpéniques</u> :

On entend notamment par « dérivés terpéniques » des composés dont la structure dérive de celle des terpènes. Ils peuvent être issus de la transformation chimique de ces derniers ou peuvent exister naturellement. En particulier, lesdits dérivés terpéniques comprennent au moins trois doubles liaisons C=C, par exemple entre 3 et 10 doubles liaisons C=C.

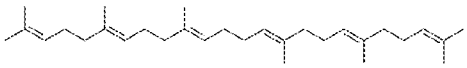
On peut citer les dérivés terpéniques suivants.

Les dérivés hydrogénés des terpènes ou terpènes hydrogénés :

On entend notamment par « dérivé hydrogéné d'un terpène », un composé de formule brute ($C_{5n}H_{8n+2z}$), z étant un nombre entier au moins égal à 1 et n étant tel que défini ci-dessus. De préférence, z est compris entre 1 et 10, plus préférentiellement entre 1 et 3.

Parmi les dérivés hydrogénés, sont particulièrement préférés le squalène et le dihydro-farnésène.

Le squalène (n° CAS : 111-02-4) est de formule suivante :

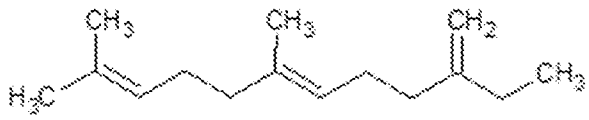


Il a pour formule brute $C_{30}H_{50}$.

Le dihydro-farnésène a pour formule brute $C_{15}H_{26}$. Il peut exister sous la forme de différents isomères en fonction de la double liaison du farnésène hydrogénée et de l'isomère alpha ou béta du farnésène choisi. On préfère le dihydro-béta-farnésène (et l'ensemble de ses isomères).

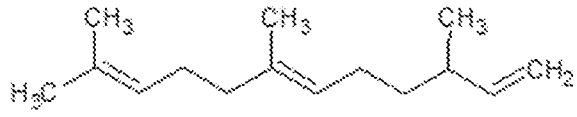
Plus particulièrement, les isomères suivants du dihydro-farnésène peuvent être utilisés selon la présente invention :

[Chem 3]



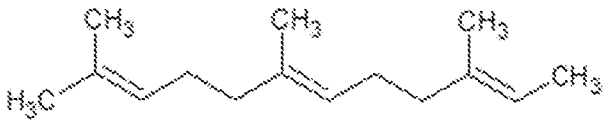
T_1,

[Chem 4]



T_2, et

[Chem 5]



T_3.

Lorsque l'on réalise une hydrogénation partielle du farnésène ($C_{15}H_{24}$), on peut également obtenir une composition comprenant du dihydro-farnésène et un ou plusieurs autres composés partiellement hydrogéné(s) choisi(s) parmi :

le tétrahydro-farnésène ($C_{15}H_{28}$) et l'hexahydro-farnésène ($C_{15}H_{30}$). Une telle composition peut être utilisée comme réactif de départ dans le cadre de la présente invention : le dihydro-farnésène qu'elle contient donnera le trithiol correspondant selon le procédé selon l'invention.

De préférence, une telle composition comprend au moins 70% en poids de dihydro-farnésène, de préférence encore au moins 80% en poids de dihydro-farnésène, par rapport au poids total de la composition. De préférence encore, ladite composition comprend au moins 85% en poids de dihydro-farnésène, par rapport au total en poids du farnésène n'ayant pas réagi, de

l'ensemble des composés partiellement hydrogénés issus du farnésène et du farnésane présents dans la composition. Dans ce type de composition, on préfère particulièrement utiliser l'isomère béta du farnésène, pour obtenir du dihydro-béta-farnésène.

Ainsi, on peut préférentiellement citer le MYRALENE 10™ (n° CAS : 1581740-29-5), composition obtenue à partir de l'hydrogénation partielle du béta-farnésène et dont le procédé de préparation est donné dans la demande WO 2016/064853. Le MYRALENE 10™ comprend majoritairement du dihydro-béta-farnésène. Une telle composition convient tout à fait en tant que réactif de départ selon la présente invention.

Les terpénoïdes :

On entend notamment par « terpénoïdes » des composés dont la structure dérive des terpènes et comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome(s) (en particulier l'oxygène et/ou l'azote, de préférence l'oxygène) et/ou une ou plusieurs fonction(s) chimique(s). Par exemple, les terpénoïdes peuvent comprendre au moins une fonction choisie parmi les fonctions alcool, cétone, éther, ester ou aldéhyde.

Ils peuvent en particulier être de formule brute ($C_{5n}H_{8n-2y}$), avec n tel que défini ci-dessus et y étant un nombre entier compris entre 1 et 4.

De préférence, le terpénoïde est choisi parmi le groupe constitué du :

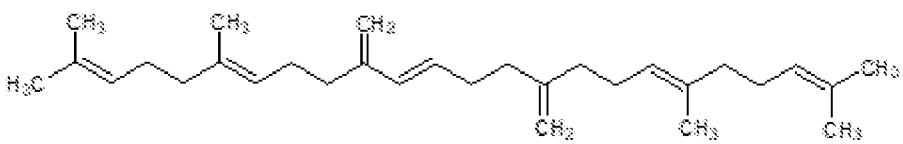
cosmène, béta-carotène, lycopène, farnésol, rétinol, rétinal, vitamine A, nérolidol, isomyrcénol et de l'ipsdiénol.

Les oligomères de terpènes et/ou de dérivés hydrogénés des terpènes et/ou de terpénoïdes :

Le terme « oligomère » correspond notamment à un assemblage de 2 à 10 terpènes et/ou de dérivés hydrogénés des terpènes et/ou de terpénoïdes tels que définis ci-dessus, identiques ou différents, de préférence identiques. De préférence, on utilise les dimères et/ou les trimères de terpènes et/ou de terpénoïdes. Plus préférentiellement, on utilise les dimères de terpènes.

On peut tout particulièrement citer le dimère du béta-farnésène, appelé isosqualène, de formule brute $C_{30}H_{48}$, et de formule suivante (par exemple tel que décrit dans le document US 2011/0287988A1) :

[Chem 6]



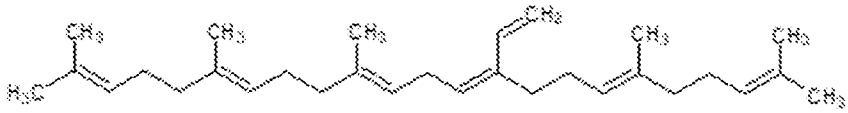
Les isomères suivants de l'iso-squalène peuvent également être utilisés selon la présente invention :

[Chem 7]



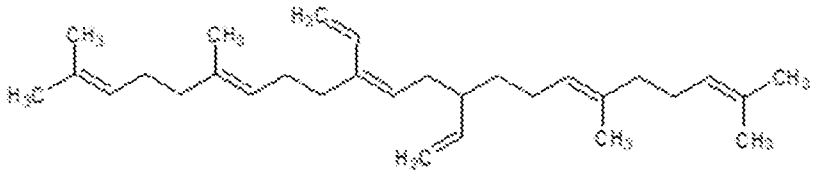
T_4.

[Chem 8]



T_5, et

[Chem 9]



T_6.

Ainsi, on entend préférentiellement par « terpènes et dérivés terpéniques » :

les terpènes, les dérivés hydrogénés des terpènes, les terpénoïdes et les oligomères de terpènes et/ou de dérivés hydrogénés des terpènes et/ou de terpénoïdes.

Ainsi, ledit terpène ou dérivé terpénique peut être choisi parmi le groupe constitué du : myrcène, farnésène, humulène, élémène, germacrène, bisabolène, cosmène, cembrène, casbène, zingibérène, béta-carotène, lycopène, camphorène, squalène, isosqualène, dihydro-farnésène, farnésol, rétinol, rétinal, vitamine A, nérolidol, isomyrcénol et l'ipsdiénol.

Plus préférentiellement, le terpène ou le dérivé terpénique est choisi parmi le groupe constitué du : myrcène, farnésène, squalène, isosqualène, de l'humulène et du dihydro-farnésène.

De telles matières premières sont présentes naturellement dans les végétaux, dans les espèces marines ou peuvent être produites par fermentation, par des organismes génétiquement modifiés ou non et utilisant éventuellement des sources de carbone renouvelables. Elles sont également disponibles commercialement. Par exemple, la société AMYRIS commercialise le trans-béta-farnésène sous le nom BIOFENE® et la société DRT commercialise le myrcène.

Polythiols

Selon l'invention, on appelle « polythiol » le polythiol correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ tel que défini ci-dessus.

Par « correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ », on entend que la structure du terpène ou du dérivé terpénique de départ et du polythiol obtenu sont identiques, à l'exception des doubles liaisons C=C qui ont été converties en fonctions -SH (soit -CH-C(SH)-) : pour x doubles liaisons C=C du terpène ou du dérivé terpénique de départ, on obtient x fonctions -SH. Sont également compris par le terme « polythiol », les polythiols isomères de position des doubles liaisons.

On appelle donc ci-après « x », le nombre de doubles liaisons C=C contenues dans ledit terpène ou dérivé terpénique, x étant un nombre entier, de préférence supérieur ou égal à 3. De préférence, x est compris entre 3 et 10, plus préférentiellement entre 3 et 7. On peut également appeler les polythiols selon l'invention des (x)thiols, avec x tel que défini ci-dessus.

Intermédiaires polythioesters

Par « intermédiaire polythioester » ou « polythioester », on entend le polythioester correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ. Par « correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ », on entend que la structure du terpène ou du dérivé terpénique de départ et du polythioester obtenu sont identiques, à l'exception des doubles liaisons C=C qui ont été converties en fonctions -CH-C(O)-S-R_1 (R_1 dépend de l'acide thiocarboxylique utilisé, de préférence R_1 est un méthyle) : pour x doubles liaisons C=C, on obtient x fonctions thioester, avec x tel que défini ci-dessus. Sont également compris par le terme « polythioesters », les polythioesters isomères de position des doubles liaisons du terpène ou dérivé terpénique de départ.

PROCEDE SELON L'INVENTION

Etape a)

Lors de l'étape a), on fait réagir un terpène ou un dérivé terpénique tel que défini ci-dessus avec un acide thiocarboxylique en présence d'oxygène (O_2) et d'au moins un solvant organique, de façon à obtenir un milieu réactionnel comprenant un polythioester tel que défini ci-dessus et ledit au moins un solvant organique.

La réaction est la suivante : R-CH=CH-R + R_1-C(O)-SH -> R-CH_2-CH(S-C(O)-R_1)-R

L'étape a) est réalisée en présence d'oxygène (O_2), agissant ici en tant qu'amorceur de la réaction. On peut ainsi réaliser l'étape a) en présence d'air, d'air appauvri (mélange d'oxygène et d'azote N_2) ou d'un mélange d'oxygène et d'un autre gaz inerte. On peut introduire l'oxygène

dans le milieu réactionnel par n'importe quelle technique. On peut également ajouter l'oxygène pendant toute la durée de l'étape a) ou non.

En particulier, on fait buller l'oxygène dans le milieu réactionnel, de préférence sous forme d'air appauvri. Par exemple, on fait passer l'air appauvri dans un fritté ou un diffuseur qui plonge dans le milieu réactionnel. De façon alternative, on peut faire buller l'oxygène dans le milieu réactionnel et introduire l'azote dans la phase gazeuse du réacteur (c'est-à-dire le ciel du réacteur).

Le débit d'oxygène peut être compris entre 0,01 et 100 nL/h, de préférence entre 0,05 et 10 nL/h, de préférence encore entre 0,05 et 5 nL/h, en particulier entre 0,05 et 2 nL/h (normo litres/h).

L'étape a) est notamment réalisée en l'absence de tout autre amorceur de la réaction, et plus préférentiellement en l'absence d'AIBN (azobisisobutyronitrile) et/ou en l'absence de radiation UV.

L'étape a) est également effectuée en présence d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques. On choisit tout particulièrement un solvant polaire, ou un mélange de solvants polaires. Le(s) solvant(s) peut(peuvent) être polaire(s) protique(s) ou polaire(s) aprotique(s). Parmi les solvants pouvant être utilisés, on peut citer : les alcools, les éthers (de préférence les éthers cycliques et les éthers de glycol comme par exemple les dialkyl éthers de glycol), les solvants organochlorés, les acides carboxyliques ou leurs mélanges.

On préfère les alcools, en particulier de formule générale (IV) suivante :

R_4-OH (IV)

dans laquelle R_4 représente un alkyle tel que défini ci-dessus. De préférence, l'alcool est choisi parmi le groupe constitué du : méthanol, éthanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, butan-2-ol, isobutanol, tert-butanol, de préférence encore l'éthanol.

De préférence, le solvant est choisi parmi le groupe constitué : du tétrahydrofurane (THF), du 2-méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), du dioxane, du chloroforme, de l'acide acétique, du méthanol, de l'éthanol, de l'isopropanol, du n-propanol, du n-butanol, du butan-2-ol, de l'isobutanol, du tert-butanol, du diméthoxyéthane (également appelé glyme), du diéthoxyéthane, du dibutoxyéthane ou de leurs mélanges, plus préférentiellement l'éthanol.

La quantité de solvant utilisée est généralement choisie en fonction de la viscosité souhaitée du milieu réactionnel. Une solubilisation totale ou partielle peut être réalisée par l'homme du métier, en fonction de la viscosité du milieu réactionnel visée. Préférentiellement, on utilise entre 1 éq. et 50 éq. molaire, de préférence encore entre 1 éq. et 20 éq. de solvant(s) par rapport au terpène ou au dérivé terpénique.

Le solvant peut être ajouté dès le début de l'étape a) en totalité ou en partie. Il peut être ajouté de façon ponctuelle en une fois, en plusieurs fois (en semi-continu) ou progressivement (en continu), au cours de l'étape a).

L'acide thiocarboxylique est de préférence de formule générale (II) suivante :

R_1-C(O)-SH (II)

dans laquelle :

R_1 représente un radical alkyle, un radical aryle ou un radical aralkyle tels que définis ci-dessus.

De préférence, R_1 est choisi parmi le méthyle, l'éthyle et le benzyle.

L'acide thioacétique, pour lequel R_1 est un méthyle, est tout particulièrement préféré selon l'invention (ci-après également dénommé ATA). Par exemple, avec l'acide thioacétique, on obtient un polythioacétate en tant qu'intermédiaire polythioester.

Selon un mode de réalisation, l'acide thiocarboxylique peut être généré in situ (cf. le document US 3,270,063, THOMPSON CHEMICAL CO, 1963 : "Methods of making primary mercaptans") : l'acide thioacétique peut être produit à partir d'anhydride acétique et de sulfure d'hydrogène, en présence d'un catalyseur.

De préférence, pour réaliser l'étape a), on introduit en premier l'acide thiocarboxylique et le(s) solvant(s) dans le réacteur, puis on introduit l'oxygène, par exemple par bullage d'air. On peut ensuite le terpène ou dérivé au milieu réactionnel.

La température de l'étape a) peut être comprise entre 5 et 80°C, de préférence entre 5 et 50°C, plus particulièrement entre 5 et 25°C, par exemple entre 5 et 10°C. L'étape a) est généralement réalisée à pression atmosphérique.

Le ratio molaire acide thiocarboxylique/double liaison du terpène ou dérivé terpénique peut être compris entre 1 et 20, de préférence entre 1 et 10, par exemple entre 1 et 5, de préférence encore entre 1 et 3.

L'étape a) permet à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique de former un intermédiaire polythioester tel que défini ci-dessus.

Le milieu réactionnel obtenu à l'issue de l'étape a) peut ainsi comprendre :

- un intermédiaire polythioester tel que défini ci-dessus ;
- le solvant ou le mélange de solvants tel que défini ci-dessus ;
- éventuellement des sous-produits tels que des (x-1)polythioesters ; et
- éventuellement un ou des réactifs n'ayant pas réagi.

Par « (x-1)polythioester », on entend notamment un composé comprenant x-1 fonctions thioester, avec x étant tel que défini ci-dessus. Il s'agit d'un composé ayant conservé une double liaison C=C (soit une double liaison C=C qui n'a pas réagi).

Le milieu réactionnel peut ainsi comprendre entre 10% et 85% en poids d'intermédiaire polythioester, par rapport à la totalité du milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel peut comprendre entre 15% et 90% en poids de solvant(s), par rapport à la totalité du milieu réactionnel.

Etape b)

L'étape b) de déprotection de l'intermédiaire polythioester obtenu à l'étape a) permet d'obtenir un polythiol. Elle peut se faire par tout moyen connu de l'homme du métier. L'étape a) et l'étape b) étant réalisées en synthèse one pot selon l'invention, il est entendu que le milieu réactionnel comprenant le polythioester obtenu à l'issue de l'étape a) est conservé pour réaliser l'étape de déprotection b). Ainsi, les étapes a) et b) se font en présence du même solvant (ou mélange de solvants). Il est possible de rajouter dudit solvant (ou dudit mélange de solvants) pendant l'étape b). En particulier, le procédé selon l'invention ne comprend pas d'étape de séparation et/ou d'extraction et/ou de lavage de la phase (organique) qui comprend le polythioester entre les étapes a) et b). En particulier, on n'effectue aucune étape intermédiaire de purification du polythioester. Plus particulièrement, on n'effectue pas d'étape de recristallisation et/ou de distillation du polythioester.

La déprotection b) peut être réalisée par des méthodes classiques : à l'aide d'une base ou d'un acide, d'un catalyseur de type $Dy(OTf)_3$ (cf. *Liang et al., Asian J. Org. Chem.* 10.1002/ajoc.201700481) ou d'un composé de type sel de cyanure d'ammonium quaternaire (cf. US 7,173,156).

De façon préférée, la déprotection b) est une déprotection basique, de préférence en présence d'un alcool tel que défini ci-dessus. Elle se fait généralement par ajout d'un hydroxyde alcalin, de préférence NaOH ou KOH. L'ajout peut se faire en goutte-à-goutte.

L'étape b) de déprotection peut également être une déprotection acide, de préférence en présence d'un alcool tel que défini ci-dessus. Elle peut être réalisée avec de l'acide chlorhydrique, de l'acide méthane sulfonique ou de l'acide méthane sulfonique anhydre. Lorsque la déprotection est acide, on préfère utiliser un alcool tel que défini ci-dessus comme solvant.

<u>Acide sulfonique</u>

L'acide sulfonique est de préférence un acide organo-sulfonique, éventuellement anhydre.

L'acide sulfonique peut être de formule générale (III) suivante :

R_2-SO_3H (III),

où R_2 représente :

- un radical alkyle, de préférence tel que défini ci-dessus, éventuellement substitué, en totalité ou en partie, par un ou plusieurs atomes d'halogènes identiques ou différents, ou
- un radical aryle, de préférence tel que défini ci-dessus, éventuellement substitué par une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'atome d'halogène peut être choisi parmi le fluor, le chlore et le brome. En particulier, ledit alkyle peut être perhalogéné, plus particulièrement perfluoré.

De préférence, l'acide sulfonique est un acide alcane-sulfonique, éventuellement anhydre (dans la formule ci-dessus, R_2 est un alkyle).

Ainsi, les acides sulfoniques (ainsi que leurs formes anhydres) peuvent être choisis parmi : l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide *n*-propane-sulfonique, l'acide *iso*-propane-sulfonique, l'acide *n*-butane-sulfonique, l'acide *iso*-butane-sulfonique, l'acide *sec*-butane-sulfonique, l'acide *tert*-butane-sulfonique, l'acide trifluorométhane-sulfonique, l'acide *para*-toluènesulfonique, l'acide benzène-sulfonique et les mélanges de deux ou plusieurs d'entre eux en toutes proportions.

Selon un mode de réalisation tout particulièrement préféré, l'acide sulfonique utilisé dans le cadre de la présente invention est l'acide méthane-sulfonique (AMS) ou l'acide méthane sulfonique anhydre (AMSA).

Ledit acide sulfonique peut être supporté ou non. De préférence, il n'est pas supporté.

Lorsqu'il est supporté, on peut par exemple utiliser des résines sulfonées de type copolymère styrène-divinylbenzène, par exemple la résine Amberlyst® 15, ou le Nafion®.

Par exemple, on utilise entre 0,1 et 10 éq. d'acide pour un polythioester.

Par exemple, on utilise entre 3 et 60 éq., de préférence entre 3 et 20 éq. (équivalent molaire) d'alcool pour un polythioester.

L'étape b) de déprotection peut se faire à une température comprise entre 10 et 100°C, de préférence entre 25 et 80°C, de préférence encore entre 40 et 80°C. Elle se fait généralement à pression atmosphérique.

Les étapes a) et b) peuvent être réalisées dans le même réacteur. On peut par exemple utiliser un réacteur batch.

On peut réaliser des étapes ultérieures de récupération et/ou de purification classiques du polythiol récupéré à l'issue de l'étape b), en fonction du degré de pureté recherché. Par exemple, lorsque la déprotection est réalisée par l'ajout d'une base, on peut ensuite acidifier le milieu réactionnel et inversement : lorsque la déprotection est réalisée par l'ajout d'un acide, on peut basifier le milieu réactionnel.

La phase organique en résultant et comprenant les différents thiols (notamment le polythiol et les (x-1)thiols) peut ensuite être extraite et éventuellement concentrée.

Ainsi et en particulier, le polythiol obtenu peut être sous la forme d'une composition de polythiol telle que mentionnée ci-dessous.

COMPOSITIONS SELON L'INVENTION

Lorsque l'on prépare un polythiol à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant x doubles liaisons C=C, la conversion de ces doubles liaisons en fonctions -SH n'est en général pas totale et des sous-produits peuvent se former à chacune des différentes étapes, et ce quel que soit le procédé utilisé.

Selon l'invention, on appelle donc « polythiol » le polythiol correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ et comprenant x fonctions –SH. Dans ce cas, la conversion des x doubles liaisons C=C de départ en fonctions –SH est totale.

Selon l'invention, on appelle « (x-1)thiol » un thiol correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ et comprenant (x-1) fonctions –SH. Par « correspondant au terpène ou au dérivé terpénique de départ », on entend que la structure du terpène ou du dérivé terpénique de départ et du (x-1)thiol obtenu sont identiques, à l'exception des x doubles liaisons C=C qui ont été converties en (x-1) fonctions -SH. Dans ce cas, la conversion des doubles liaisons C=C en fonctions -SH n'a pas été totale : il manque une fonction -SH.

La double liaison C=C non convertie en fonction -SH peut notamment être :

- toujours sous la forme d'une double liaison C=C ; ou
- sous la forme d'une fonction thioester qui n'a pas été déprotégée.

Il peut donc exister différentes structures de (x-1)thiols, mais ils sont ici regroupés sous cette appellation générale caractérisant leur nombre de fonctions -SH (sauf mention contraire spécifique). Sont également compris, les (x-1)thiols isomères de position des doubles liaisons.

Par exemple, lors de l'étape a), on peut former des (x-1)thioesters. Dans ce cas, pour x doubles liaisons C=C de départ, seules (x-1) doubles liaisons C=C réagissent avec l'acide thiocarboxylique pour former (x-1) fonctions thioesters.

De plus, lors de l'étape b), il est également possible que la déprotection ne soit pas totale.

Ainsi, on peut former selon le procédé selon l'invention :

- des (x-1)thiols à partir des (x-1)thioesters formés à l'étape a) ; et/ou
- des (x-1)thiols à partir des polythioesters qui ne sont pas totalement déprotégés.

On peut ainsi obtenir une composition de polythiol issue d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant x doubles liaisons C=C, comprenant :

- le polythiol correspondant audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant x fonctions –SH ; et
- le(s) thiol(s) correspondant(s) audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant (x-1) fonctions –SH,

avec x tel que défini ci-dessus.

Une telle composition peut éventuellement comprendre d'autres sous-produits ou impuretés (par exemple des monothiols).

En particulier, on peut obtenir une composition de trithiol à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant trois doubles liaisons C=C, ladite composition comprenant :

- le trithiol correspondant audit terpène; et
- le(s) dithiol(s) correspondant(s) audit terpène.

En particulier, on peut obtenir une composition de tétrathiol à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant quatre doubles liaisons C=C, ladite composition comprenant :

- le tétrathiol correspondant audit terpène ou audit dérivé terpénique; et
- le(s) trithiol(s) correspondant(s) audit terpene ou audit dérivé terpénique.

Ainsi, la présente invention concerne une composition A de polythiol obtenue à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant x doubles liaisons C=C, ladite composition comprenant :

- le polythiol correspondant audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant x fonctions -SH ; et
- le(s) thiol(s) correspondant(s) audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant (x-1) fonctions -SH, avec x tel que défini ci-dessus.

En particulier, ladite composition A comprend au moins 50% en poids, de préférence au moins 60% en poids, par exemple au moins 70% en poids, de préférence encore au moins 80% en poids, plus préférentiellement au moins 90% en poids, par exemple au moins 95% en poids dudit polythiol, par rapport au poids total de la composition A.

En particulier, ladite composition A comprend moins de 40% en poids, de préférence moins de 30% en poids, de préférence encore moins de 25% en poids dudit(desdits) (x-1)thiol(s), par rapport au poids total de ladite composition A.

De façon préférée, le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ de la composition A est compris entre 1:1 et 20 000:1, par exemple entre 1 :1 et 10 000 :1, de préférence entre 1:1 et 1 000:1, de préférence encore entre 1:1 et 100:1, et plus préférentiellement entre 1 :1 et 10 :1, par exemple entre 2:1 et 10 :1.

Ledit ratio massique est le ratio massique : [polythiol correspondant audit terpène ou dérivé terpénique comprenant x fonctions -SH] / [thiol(s) correspondant(s) audit terpène ou dérivé terpénique comprenant (x-1) fonctions -SH].

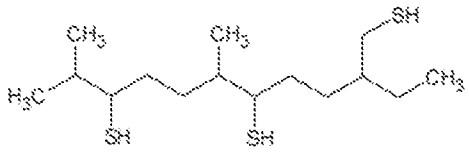
De façon tout particulièrement préférée, ladite composition A est obtenue à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique choisi parmi le myrcène, le farnésène, le squalène, l'isosqualène, l'humulène et le dihydro-farnésène.

POLYTHIOLS SELON L'INVENTION

La présente invention concerne également le trithiol issu du dihydro-farnésène, l'heptathiol issu de l'isosqualène et le tétrathiol issu du camphorène (soit le trithiol correspondant au dihydro-farnésène, l'heptathiol correspondant à l'isosqualène et le tétrathiol correspondant au camphorène).

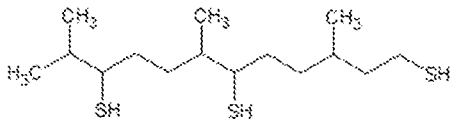
De préférence, ledit trithiol est le trithiol du dihydro-béta-farnésène. Le trithiol du dihydro-farnésène peut notamment être sous la forme de l'un de ses isomères de position suivants :

[Chem 10]



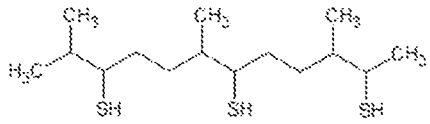
P_1,

[Chem 11]



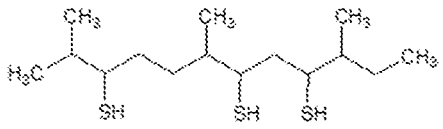
P_2,

[Chem 12]



P_3, et

[Chem 13]



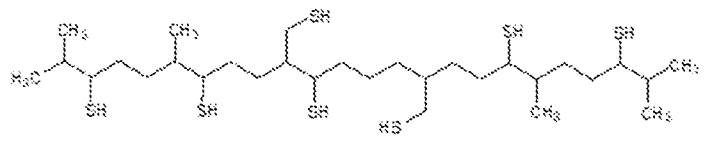
P_4.

Ledit trithiol du dihydro-farnésène peut être obtenu à partir d'une composition de départ comprenant au moins 70% en poids de dihydro-farnésène, de préférence encore au moins 80% en poids de dihydro-farnésène, par rapport au poids total de la composition. De préférence, ladite composition comprend au moins 85% en poids de dihydro-farnésène, par rapport au total en poids du farnésène, de l'ensemble des composés partiellement hydrogénés issus de l'hydrogénation du farnésène et du farnésane présents dans ladite composition.

Plus particulièrement, ladite composition est une composition de trithiol du dihydro-béta-farnésène obtenue à partir du MYRALENE 10™.

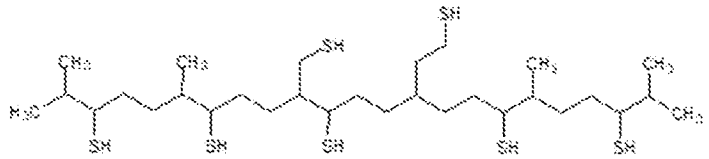
L'heptathiol de l'isosqualène peut notamment être sous la forme de l'un de ses isomères de position suivants :

[Chem 14]



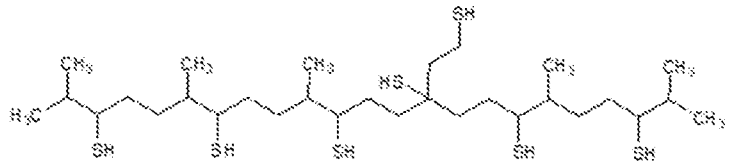
P_5.

[Chem 15]



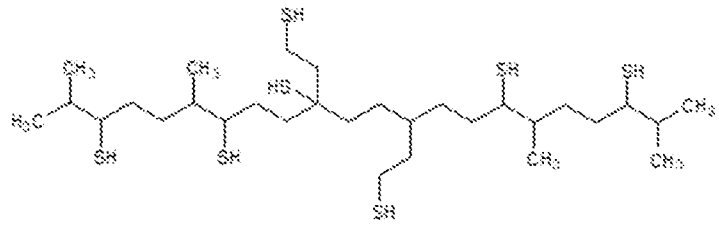
P_6,

[Chem 16]



P_7, et

[Chem 17]



P_8.

La présente invention concerne également les polythiols issus du béta-carotène, du lycopène, du farnésol, du rétinol, du rétinal, de la vitamine A, du nérolidol, de l'isomyrcénol et de l'ipsdiénol.

Ces composés sont nouveaux et font partie de la présente invention.

La présente invention concerne également les compositions telles que définies ci-dessus et susceptibles d'être obtenues, obtenues ou directement obtenues par le procédé selon l'invention. De même pour les polythiols tels que définis ci-dessus qui peuvent être susceptibles d'être d'obtenus, obtenus ou directement obtenus par le procédé selon l'invention.

Description des figures

Figure 1 : Isomères du myrcène

Il est entendu que, sauf mention d'un isomère spécifique, la dénomination d'un composé comprend l'ensemble de ses isomères de position possibles.

Les exemples qui suivent sont donnés à titre illustratif et ne sont pas limitatifs de la présente invention.

EXEMPLES :

Exemple 1 : Trithiol du dihydro-béta-farnésène obtenu à partir du MYRALENE 10™, procédé selon l'invention

Etape a) :

Dans un réacteur double enveloppe de 250 mL sont introduits 48.7g (0.64 moles) d'ATA. Le milieu est placé sous agitation à 5°C. De l'air estmis à buller dans le milieu réactionnel *via* un fritté à un débit d'environ 0.4Nl/h et de l'azote est mis à passer dans le ciel du réacteur à un débit d'environ 4Nl/h.

40g (0.19 moles) de MYRALENE 10™ sont ensuite ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique pendant environ 27 min. Une fois l'addition terminée, 35.7g (0.77 moles) d'EtOH sont ajoutés au milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 5°C pendant une nuit.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du Myralène 10.

L'arrivée d'air est coupée.

Etape b) de déprotection basique :

26.8g (0.58 moles) d'EtOH sont alors ajoutés dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est ensuite dégazé à l'azote pendant 1h puis refroidi à 10°C environ et 103g (0.64 moles) d'une solution de soude 25% préalablement dégazée est additionnée en 38min *via* une ampoule de coulée. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation sous azote à 10°C pendant une nuit puis à 25°C pendant 6h.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du trithioacétate.

Etape de récupération :

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 20°C,117 g (0.64 moles) d'HCl 20% (préalablement dégazé avec de l'azote) sont alors ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique dans le milieu réactionnel. La phase trithiol est soutirée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 16.5g (0.19 moles) de dichlorométhane.

Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées avec quatre fois avec 7g (0.39 moles) d'eau puis concentrée à l'évaporateur rotatif.

Une composition comprenant 82,29% en poids du trithiol du dihydro-béta-farnésène et 9,71% en poids du dithiol du dihydro-béta-farnésène est obtenue (par rapport au poids total de la composition).

Le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ est de 82,29 :9,71, soit 8,5 :1

Example 2 : Trithiol du myrcène, procédé selon l'invention

Etape a) :

Dans un réacteur double enveloppe de 250 mL sont introduits 64.5g (0.85 moles) d'ATA. Le milieu est placé sous agitation à 5°C puis 5.9g (0.13 moles) de EtOH sont rapidement ajoutés. De l'air est mis à buller dans le milieu réactionnel *via* un fritté à un débit d'environ 0.4Nl/h et de l'azote est mis à passer dans le ciel du réacteur à un débit d'environ 4Nl/h.

35g (0.26 moles) de Myrcène sont ensuite ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique pendant environ 22 min. Une fois l'addition terminée, 23.7g (0.51 moles) d'EtOH sont ajoutés au milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 5°C pendant une nuit.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du Myrcène.

L'arrivée d'air est coupée.

Etape b) de déprotection basique :

82.9g (1.80 moles) d'EtOH sont alors ajoutés dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est ensuite dégazé à l'azote pendant 1h puis porté à 30°C environ et 73.7g (0.85 moles) d'une solution de soude 46% préalablement dégazée est additionnée *via* une ampoule de coulée. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation sous azote à 40°C pendant 21h.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du trithioacétate.

Etape de récupération :

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 20°C, 154.6 g (0.85 moles) d'HCl 20% (préalablement dégazé avec de l'azote) sont alors ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique dans le milieu réactionnel. La phase trithiol est soutirée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 21.8g (0.26 moles) de dichlorométhane.

Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées avec quatre fois avec 9.2g (0.51 moles) d'eau puis concentrée à l'évaporateur rotatif.

Une composition comprenant 50,56% en poids du trithiol du myrcène et 23,6% en poids du dithiol du myrcène est obtenue (par rapport au poids total de la composition).

Le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ est de 50,56 :23,6, soit 2,1 :1

Exemple 3 : Tétrathiol obtenu à partir du farnésène, procédé selon l'invention

Etape a) :

Dans un réacteur double enveloppe de 1L sont introduits 163.9g (2.15 moles) d'ATA. Le milieu est placé sous agitation à 5°C C puis 23.0g (0.50 moles) de EtOH sont rapidement ajoutés. De l'airest mis à buller dans le milieu réactionnel *via* un fritté à un débit d'environ 0.4Nl/h et de l'azote est mis à passer dans le ciel du réacteur à un débit d'environ 4Nl/h.

100g (0.49 moles) de farnésène, commercialisé sous la marque BIOFENE®, sont ensuite ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique pendant environ 47 min. Une fois l'addition terminée, 90.1g (1.96 moles) d'EtOH sont ajoutés au milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 5°C pendant une nuit.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du farnésène et ses intermédiaires réactionnels.

L'arrivée d'air est coupée.

Etape b) de déprotection basique :

Le milieu réactionnel est ensuite dégazé à l'azote pendant 1h puis refroidit à 10°C environ et 187.2g (2.15 moles)d'une solution de soude 46% préalablement dégazée est additionnée en 35min *via* une ampoule de coulée. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation sous azote à 25°C pendant 19h.

Une analyse GC/FID montre une conversion totale du tétrathioacétate.

Etape de récupération :

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 20°C, 294.4 g (1.61 moles) d'HCl 20% (préalablement dégazé avec de l'azote) sont alors ajoutés goutte à goutte *via* une pompe péristaltique dans le milieu réactionnel. La phase trithiol est soutirée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 41.6g (0.49 moles) de dichlorométhane.

Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées avec quatre fois avec 17.6g (0.98 moles) d'eau puis concentrée à l'évaporateur rotatif.

Une composition comprenant 61,24% en poids du tétrathiol du farnésène et 25,77% en poids du trithiol du farnésène est obtenue (par rapport au poids total de la composition).

Le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ est de 61,24 : 25,77 soit 2,4 :1

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un polythiol comprenant les étapes suivantes :
a) on fait réagir un terpène ou un dérivé terpénique avec un acide thiocarboxylique en présence d'oxygène (O_2) et d'au moins un solvant organique, de façon à obtenir un milieu réactionnel comprenant un polythioester et ledit au moins un solvant ; et
b) on effectue une étape de déprotection du polythioester obtenu à l'étape a), de façon à obtenir un polythiol
dans lequel l'étape a) et l'étape b) sont réalisées en synthèse one pot.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'étape b) de déprotection est une déprotection basique, de préférence réalisée par ajout d'un hydroxyde alcalin.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape b) de déprotection est une déprotection acide, de préférence en présence d'un alcool.

4. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit solvant organique est choisi parmi le groupe constitué des : alcools, éthers, solvants organochlorés, acides carboxyliques ou leurs mélanges.

5. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le solvant organique est choisi parmi les alcools, de formule générale (IV) suivante :
R_4-OH (IV)
dans laquelle R_4 représente un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant de 1 à 10, de préférence de 1 à 4, atomes de carbone.

6. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'acide thiocarboxylique est l'acide thioacétique.

7. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit terpène ou dérivé terpénique est choisi parmi le groupe constitué du myrcène, farnésène, squalène, isosqualène, de l'humulène et du dihydro-farnésène.

8. Composition A de polythiol obtenue à partir d'un terpène ou d'un dérivé terpénique ayant x doubles liaisons C=C, ladite composition comprenant :

- le polythiol correspondant audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant x fonctions -SH ; et
- le(s) thiol(s) correspondant(s) audit terpène ou audit dérivé terpénique comprenant (x-1) fonctions -SH ;

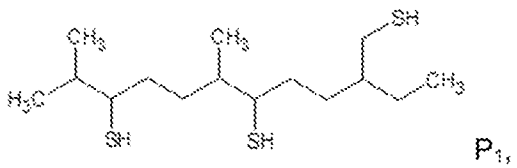
avec x étant un nombre entier supérieur ou égal à 3.

9. Composition A selon la revendication 8, dans laquelle le ratio massique $\frac{polythiol}{(x-1)thiol(s)}$ est compris entre 1:1 et 50 000:1, de préférence entre 2 :1 et 50 000 :1.

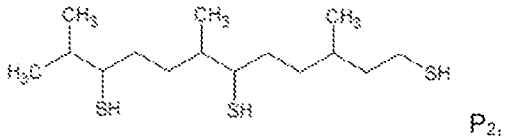
10. Composition A de polythiol selon la revendication 8 ou 9, dans laquelle ledit terpène ou dérivé terpénique est choisi parmi le groupe constitué du myrcène, farnésène, squalène, isosqualène, de l'humulène et du dihydro-farnésène.

11. Polythiol choisi parmi le trithiol issu de dihydro-farnésène, l'heptathiol issu de l'isosqualène et le tétrathiol issu du camphorène.

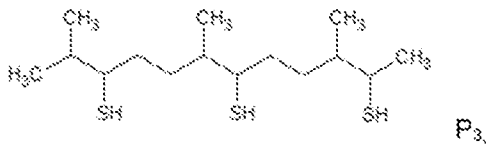
12. Polythiol selon la revendication 11, ayant l'une des formules suivantes :



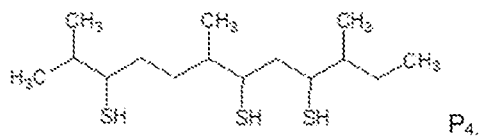
P1,



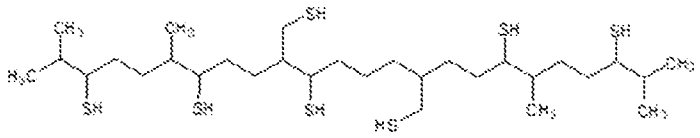
P2,



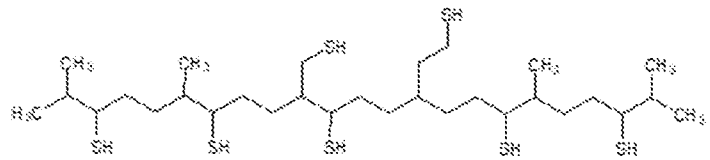
P3,



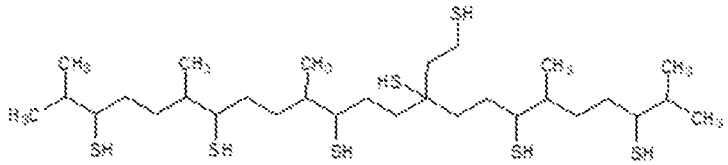
P4.



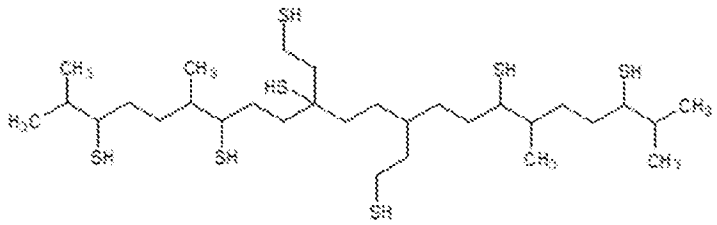
P_5,



P_6,



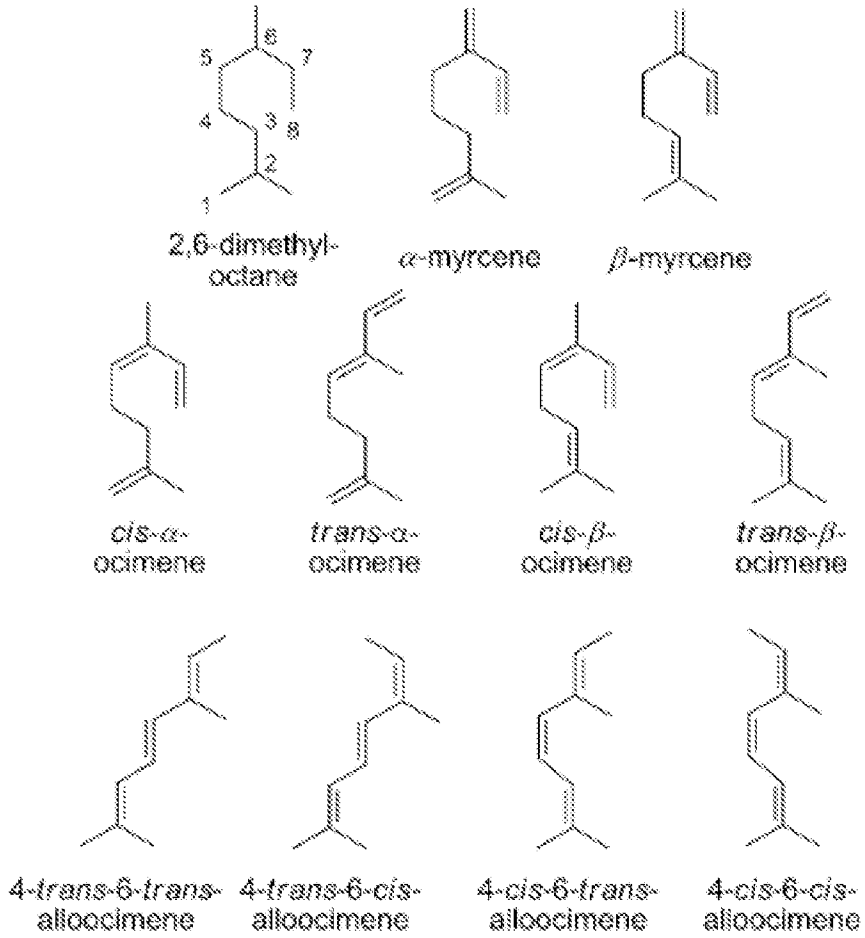
P_7, et



P_8.

5

[Figure 1]


2,6-dimethyl-octane
α-myrcene
β-myrcene
cis-α-ocimene
trans-α-ocimene
cis-β-ocimene
trans-β-ocimene
4-trans-6-trans-alloocimene
4-trans-6-cis-alloocimene
4-cis-6-trans-alloocimene
4-cis-6-cis-alloocimene

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2024/050410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 327/22(2006.01)i; ***C07C 319/02***(2006.01)i; ***C07C 321/04***(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0177359 A2 (NESTLE SA [CH]; BEL RHLID RACHID [CH] ET AL.) 18 October 2001 (2001-10-18)	1-6
Y	page 2, line 14 - page 4, line 24 page 5, line 21 - line 25 page 6, line 30 - line 32 examples 9-11	7
X	CUNNEEN J. I. "35. The addition of thio-compounds to olefins. Part II. Reactions of thiolacetic and mono-, di-, and tri-chlorothiolacetic acids" *JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY*, 01 January 1947 (1947-01-01), page 134 DOI: 10.1039/jr9470000134 ISSN: 0368-1769, XP093100404	11,12
Y	page 135 last paragraph; page 137 - page 139	7

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 July 2024	**19 July 2024**

Name and mailing address of the ISA/EP	Authorized officer
European Patent Office **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands (Kingdom of the)** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	**Patteux, Claudine** Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2024/050410

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUZMÃ N DAILYN ET AL. "Novel thermal curing of cycloaliphatic resins by thiol-epoxy click process with several multifunctional thiols" , Vol. 66, No. 12, 01 December 2017 (2017-12-01), pages 1697-1707, BRITISH POLYMER JOURNAL, JOHN WILEY & SONS LTD, GB, Retrieved from the Internet: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pi.533 6/full [retrieved on 2023-11-09] DOI: 10.1002/PI.5336 ISSN: 0007-1641, XP009504840	8-10
Y	page 1699, column 1 page 1701, column 1 - column 2	7
X	ACOSTA ORTIZ RICARDO ET AL. "Synthesis of Novel Hexathiolated Squalene and Its Thiol-Ene Photopolymerization with Unsaturated Monomers" *GREEN AND SUSTAINABLE CHEMISTRY : GSC*, US, Vol. 02, No. 02, 01 January 2012 (2012-01-01), pages 62-70 DOI: 10.4236/gsc.2012.22011 ISSN: 2160-6951, XP093099504	8-10
Y	page 63, paragraph 2.2 - paragraph 2.3 scheme 3; page 64, paragraph 3.1 - page 66; figure 1	7
A	Bel-rhlid Rachid ET AL. "Chemo-enzymatic synthesis of 鮫lpha]-terpineol thioacetate and thiol derivatives and their use as flavouring compounds" *Yeast (Chichester, England)*, England, 01 January 2015 (2015-01-01), pages 115-122, Retrieved from the Internet: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/yea.30 56 [retrieved on 2023-11-10] DOI: 10.1002/yea.3056 XP093100216 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/FR2024/050410

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 0177359 A2	18 October 2001	AU 4250501 A	23 October 2001
		AU 6379901 A	23 October 2001
		WO 0177096 A2	18 October 2001
		WO 0177359 A2	18 October 2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2024/050410

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07C327/22 C07C319/02 C07C321/04
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/77359 A2 (NESTLE SA [CH]; BEL RHLID RACHID [CH] ET AL.) 18 octobre 2001 (2001-10-18)	1-6
Y	page 2, ligne 14 - page 4, ligne 24 page 5, ligne 21 - ligne 25 page 6, ligne 30 - ligne 32 exemples 9-11	7

	-/--	

[x] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[x] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
8 juillet 2024	19/07/2024

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Patteux, Claudine

1

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CUNNEEN J. I.: "35. The addition of thio-compounds to olefins. Part II. Reactions of thiolacetic and mono-, di-, and tri-chlorothiolacetic acids", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1 janvier 1947 (1947-01-01), page 134, XP093100404, ISSN: 0368-1769, DOI: 10.1039/jr9470000134	11,12
Y	page 135 dernier paragraphe; page 137 - page 139	7

X	GUZMÃ N DAILYN ET AL: "Novel thermal curing of cycloaliphatic resins by thiol-epoxy click process with several multifunctional thiols", BRITISH POLYMER JOURNAL, JOHN WILEY & SONS LTD, GB , vol. 66, no. 12 1 décembre 2017 (2017-12-01), pages 1697-1707, XP009504840, ISSN: 0007-1641, DOI: 10.1002/PI.5336 Extrait de l'Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pi.5336/full [extrait le 2023-11-09]	8-10
Y	page 1699, colonne 1 page 1701, colonne 1 - colonne 2	7

X	ACOSTA ORTIZ RICARDO ET AL: "Synthesis of Novel Hexathiolated Squalene and Its Thiol-Ene Photopolymerization with Unsaturated Monomers", GREEN AND SUSTAINABLE CHEMISTRY : GSC, vol. 02, no. 02, 1 janvier 2012 (2012-01-01), pages 62-70, XP093099504, US ISSN: 2160-6951, DOI: 10.4236/gsc.2012.22011	8-10
Y	page 63, alinéa 2.2 - alinéa 2.3 Schéma 3; page 64, alinéa 3.1 - page 66; figure 1	7

	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	Bel-rhlid Rachid ET AL: "Chemo-enzymatic synthesis of [alpha]-terpineol thioacetate and thiol derivatives and their use as flavouring compounds", Yeast (Chichester, England), 1 janvier 2015 (2015-01-01), pages 115-122, XP093100216, England DOI: 10.1002/yea.3056 Extrait de l'Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/yea.3056 [extrait le 2023-11-10] le document en entier -----	1-12

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2024/050410

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0177359 A2	18-10-2001	AU 4250501 A	23-10-2001
		AU 6379901 A	23-10-2001
		WO 0177096 A2	18-10-2001
		WO 0177359 A2	18-10-2001