República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122019023690-9 B1

(22) Data do Depósito: 22/12/2015

(45) Data de Concessão: 28/07/2020

(54) Título: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO INDUSTRIAL DE 2-HALO-4,6-DIALCOXI-1,3,5-TRIAZINA E SEU USO NA PRESENÇA DE AMINAS

(51) Int.Cl.: C07D 251/46.

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2014 IT VE2014A000070; 23/12/2014 IT VE2014A000071.

(73) Titular(es): CROSSING SRL.

(72) Inventor(es): VALENTINA BEGHETTO.

(86) Pedido PCT: PCT IB2015059892 de 22/12/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/103185 de 30/06/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/11/2019

(62) Pedido Original do Dividido: BR112017013634-1 - 22/12/2015

(57) Resumo: Um método para estabilização de matrizes de colágeno e de condensação de polímeros natural e sintético que usa 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas na presença de uma ou mais aminas como agentes de ativação para reações de reticulação, condensação, enxerto, e cura de matrizes de colágeno, celulose, celuloses modificadas, polissacarídeos, polímeros de ácido insaturado, e aminas quirais e não-quirais, etc. Formando uma parte integral da presente invenção é também um método para produção em uma escala industrial de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas.

"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO INDUSTRIAL DE 2-HALO-4,6-DIALCOXI-1,3,5-TRIAZINA E SEU USO NA PRESENÇA DE AMINAS"

Pedido dividido do BR 11 2017 013634-1 de 22/12/2015.

DESCRIÇÃO

Campo de Aplicação da invenção

[001] A presente invenção refere-se ao setor de agentes ativadores para reações de condensação, reticulação, enxerto e cura que intervêm nos processos de estabilização de matrizes de colágeno e para a condensação de polímeros naturais e sintéticos.

[002] Em particular, a invenção considera o processo de síntese, que pode ser implementado também em escala industrial, de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, que atuam como agentes de ativação para condensação, reticulação, Reações de enxerto e de cura, e para a estabilização de matrizes de colágeno, bem como para a condensação de polímeros e as múltiplas aplicações dos referidos reagentes em vários setores industriais, entre os quais a indústria de curtimento e indústria de processamento de couro.

Estado da Técnica

[003] Comumente, as amidas, ésteres e tioésteres são formados a partir da reação entre uma amina, álcool, tioálcool e um ácido carboxílico "ativado", isto é, obtido por formação de cloretos de acila, anidridos mistos ou ésteres ativados. Essas reações são subjacentes aos processos de produção de uma vasta faixa de produtos nos setores mais dispares, como os produtos farmacêuticos, polímeros, embalagens, gêneros alimentícios, tecidos, etc.

[004] Em particular, as carbodiimidas são

reagentes orgânicos amplamente utilizados para a formação de ligações amida, ligações éster, ligações tioéster, etc., na medida em que são capazes de reagir com ácidos carboxílicos para formar uma espécie intermediária ativa que, na presença de uma amina, álcool ou tioalcool, reage para formar a ligação desejada [A. El-Faham, Chem. Rev., 2011, 111, 6557-6602]. Uma das carbodiimidas mais utilizadas é a diciclo-hexilcarbodiimida (DCC); no entanto, durante a reação, DCC leva à formação de um co-produto tóxico que deve ser cuidadosamente removido no final da reação. As reações na presença de carbodiimidas são realizadas predominantemente em solvente orgânico, uma vez que estas moléculas não são estáveis em solução aquosa, exceto por cloridrato de 1-etil-3- 3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC). A EDC, no entanto, solicita o uso combinado de quantidades equimolares (ou quantidades mais elevadas) de N-hidroxissuccinimida (NHS), que é bastante instável e deve ser armazenado a baixa temperatura (aproximadamente -20 °C) e é muito caro. Atualmente, este reagente é, em qualquer caso, um dos mais amplamente utilizados para a produção de poliaminoácidos e de outros derivados farmacêuticos de alto valor agregado, bem como para a reticulação de colágeno, para a reconstrução de tendões e retinas, a produção de hidrogéis, Etc. [US 8,691,279, US 2012/0009223 A1].

[005] No setor de biotecnologia, carbodiimidas (por exemplo, EDC/NHS) são amplamente utilizadas como alternativas ao glutaraldeído para reticulação de colágeno graças à sua menor toxicidade. No entanto, as propriedades dos materiais reticulados com o

uso exclusivo de carbodiimidas, a temperatura de gelatinização (Tg) e as propriedades físico-mecânicas são claramente inferiores.

[006] Para obter matrizes de colágeno com características comparáveis às obtidas com glutaraldeído, acil-azidas e glicerol [E. Khor, Biomaterials, 1997, 18, 95-105], as carbodiimidas são normalmente utilizadas na presença de agentes de reticulação que permanecem permanentemente ligados ao tecido colágeno [X. Duan, Biomaterials, 2006, 27, 4608-4615].

[007] Sabe-se que os derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas e, em particular, os seus sais de amônio quaternário, representam uma alternativa válida às carbodiimidas e podem ser utilizados, também em um ambiente aquoso, para a formação de ligações de amida, ligações de éster e ligações de tioéster por meio de reações de reticulação, enxerto, cura, etc. em fase homogênea e/ou heterogênea [US 6,458,948 B1, ZJ Kaminski, J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 16912-16920]. Em um grande número de casos, esses reagentes são mais eficientes do que outros agentes de acoplamento conhecidos até à data, como DCC, EDC/NHS, PyBOP, HATU, HBTU, etc. Uma alternativa, atualmente raramente empregada, é recorrer ao uso Dos sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, e em particular Cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMTMM) (o único comercialmente disponível), para estabilização de matrizes complexas para uso médico, constituído por colágeno em combinação com outras matrizes naturais e/ou sintéticas [EP1748985 B1, US 2008/0234254 A1, US

2011/118265 A1, US 8,119,592, WO 2010/056778A].

[008] Os sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas não apresentam problemas de toxicidade nos produtos finais, uma vez que não são retidos no mesmo e podem ser facilmente eliminados no final do tratamento/reação. Por estas razões, a literatura científica sobre DMTMM passou por um crescimento contínuo nos últimos anos. Por exemplo, o pedido de patente internacional nº WO 2014/063102 apresenta o uso de DMTMM para a preparação de

[009] Lubrificantes artificiais para cartilagem. Os derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas são, no entanto, muito sensíveis ao solvente, o que constitui um limite para a sua utilização. Até o presente dia, a literatura relativa à síntese de derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas é bastante limitada e, em todos os casos, envolve pelo menos duas etapas: 1) síntese da Derivado de triazina a partir da correspondente 2-halo-4,6-dialcoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas-triazina na presença de uma amina em um determinado solvente, normalmente um orgânico; 2) recuperação e purificação do produto antes da utilização [US 6, 458, 948B1; US 2003/0153785A1; EU174962B1/2006; WO2007/051496A1; SSA Raw, Tetrah. Lett., 2009, 50, 946-948]. No entanto, este protocolo, que é geralmente utilizado para a síntese de compostos orgânicos, também conhecido como "Protocolo de Produto Isolado" (IPP), apresenta um certo número de características críticas, sobretudo do ponto de vista da produção industrial, até agora Uma vez que requer reatores complexos, grandes quantidades de solventes, passos de

purificação complicados, etc., que, além disso, reduzem consideravelmente o rendimento do produto desejado, levando a um aumento dos custos operacionais e, portanto, dos preços de venda.

[010] M. Kunishima et al. estudaram o mecanismo de reação das desidrocondensações na presença de sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas [Chem. EUR. J. 2012, 18, 15856-15867]. Os autores dão alguns exemplos de reações realizadas em CH_2 Cl2, um solvente em que os sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas são altamente instáveis, que conduz à rápida decomposição. Para superar este problema, os autores descrevem alguns exemplos de reações entre um ácido carboxílico e uma amina primária, na presença de CDMT e uma amina terciária, mas provavelmente por causa do solvente utilizado (CH_2Cl_2) e a ausência de tampões, auxiliares, etc., na maioria dos casos, o principal produto obtido é o produto da condensação entre a triazina e a amina primária, em vez da amida desejada. Atualmente, apenas 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) e 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il) -4-metilmorfololínio Cloreto (DMTMM), estão comercialmente disponíveis, a preços muito elevados, devido à falta de um processo adequado a uma escala industrial para sua produção (em termos de quilogramas por dia ou toneladas por dia).

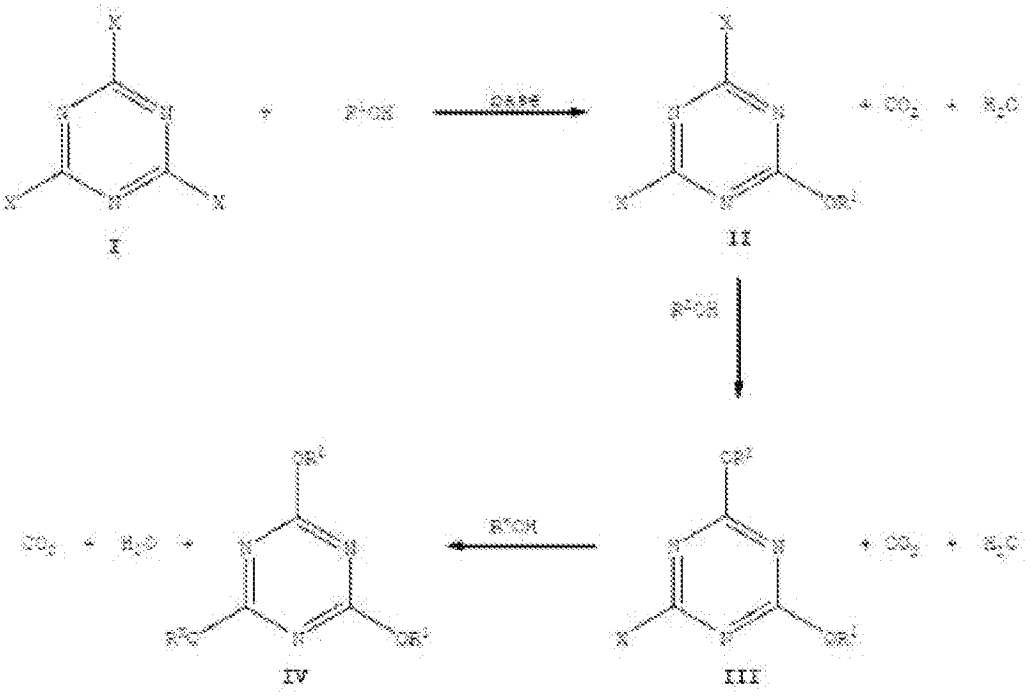
[011] Na literatura recente, foram descritos muitos exemplos de aplicação que utilizam o DMTMM obtido por meio do IPP, que, no entanto, tem algum problema em encontrar um uso a nível industrial também por causa dos problemas ligados ao uso de DMTMM (custos elevados, baixa

disponibilidade, instabilidade ao longo do tempo, etc.) [US 2013/0123508 A1, EP 1992364 A1]. O DMTMM tem um custo que é mais de trezentos vezes o custo médio dos agentes ativadores equivalentes atualmente utilizados para a síntese de polímeros, biomateriais e couro. Além disso, os sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas são geralmente instáveis à temperatura ambiente durante longos períodos [US 2003/0153785 A1] e podem estar sujeitos a decomposição parcial ou total se eles não são enviados e armazenados em condições adequadas. Para garantir sua conservação, o DMTMM deve ser enviado e armazenado a -20 °C. O custo do DMTMM está diretamente relacionado ao custo e disponibilidade do CDMT a partir do qual é sintetizado.

[012] A literatura relativa à síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas refere-se principalmente à preparação do CDMT. Um dos aspectos fundamentais da síntese do CDMT, como também as 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas em geral, é o controle do curso da reação, a fim de minimizar ou eliminar Formação completa de produtos secundários.

[013] Atualmente, o único protocolo para a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3-triazina é descrito na US 2002/0123628 e considera a síntese em uma escala de alguns gramas realizada com equipamento de laboratório normal. A reação é geralmente conduzida a partir de um cloreto cianúrico na presença de um álcool, predominantemente metanol e uma base, de preferência $NaHCO_3$. Durante a reação, são formadas água e CO_2. No documento N° US 2002/0123628, os autores se apresentam como

requisito básico para obter boa seletividade e rendimentos de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina que a quantidade de água presente no início E no final da reação deve ser sempre inferior a 2,5 mol por mole de halogeneto cianúrico (composto de fórmula I, adiante designado também simplesmente como "I", no esquema de reação apresentado a seguir). Consequentemente, uma vez que a água é um subproduto da reação, para obter altos rendimentos de CDMT de acordo com o protocolo descrito acima, é necessário que todos os solventes sejam destilados e anidrificados antes do uso e possivelmente para que as reações sejam conduzidas em uma atmosfera inerte. Além disso, é necessária grande quantidade de álcool, usado tanto como reagente como como solvente para reduzir a viscosidade do sistema (proporção álcool/I = 5-50 mol/mol). No final da reação, o produto deve ser recuperado por extração com água/solventes orgânicos e depois anidrificado e o solvente orgânico evaporado. Apresentado no esquema que aparece abaixo é a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, juntamente com os produtos secundários que podem formar durante a reação.



Onde:

R^x é R^1 ou R^2; R^1 e R^2 são escolhidos independentemente a partir de: - CH_3, - CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, - $(CH_2)_2CH_3$, - $(CH_2)_3CH_3$; e

X é Br^- ou Cl^-.

[014] De acordo com Dudley [J. Sou. Chem. Soc, 1951, 73, 2986- 2990], a adição de quantidades variáveis de água para a síntese de CDMT melhora a homogeneidade do sistema (razão I/base/H_2O/MeOH = 1/2/2/8). No entanto, o autor não analisa a evolução da cinética de formação do composto da fórmula IV à medida que a taxa de adição dos reagentes varia. Com base em nossos estudos, verificou-se que, se a adição do composto de fórmula I for muito rápida (exotérmica), as percentagens variáveis do composto de fórmula IV são formadas (de 5 a 25%), com o consequente maior consumo de metanol. Consequentemente, este procedimento exige grandes quantidades de metanol, com

rendimentos inferiores a 74%. J. Cronin [Synth. Comum., 1996, 26, 3491-3494] em seu trabalho apresenta uma metodologia empregada exclusivamente para a síntese de CDMT, que, de acordo com o autor, pode ser usado até um máximo de 20 kg. No entanto, nenhum detalhe no que diz respeito à escala é apresentado e, de fato, não conseguimos reproduzir o protocolo de Cronin para quantidades superiores a 50 g de CDMT, e misturas complexas contendo compostos de fórmulas II, III e IV foram produzidas em variável Percentuais.

Sumário da invenção

[015] Um primeiro objetivo da invenção é proporcionar um método para a produção de reagentes a serem utilizados no processo de estabilização de matrizes de colágeno e de condensação de polímeros naturais e sintéticos, tais como ácido poliacrílico, polietileno, celulose e/ou celuloses modificadas, Polissacarídeos, amido e lignina, por meio de reações de condensação, reticulação, enxerto e cura.

[016] Em particular, a invenção proporciona um método para a produção do princípio ativo de um dos reagentes que intervém no processo de estabilização de matrizes de colágeno e condensação de polímeros, que também é objeto da invenção. Este princípio ativo de acordo com a invenção é uma 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina, que na presença de aminas terciárias alifáticas, lineares, ramificadas, aromáticas, cíclicas ou heterocíclicas ativa reações de condensação, reticulação, enxerto e cura.

[017] A formação do objeto da invenção é também o método para a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-

1,3,5-triazinas que podem ser implementadas em escala industrial.

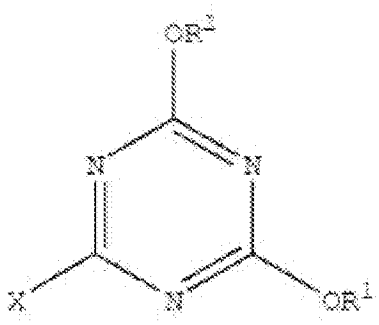
[018] Além disso, constituir o objeto da invenção é a utilização das referidas 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina e das composições que os incluem como agentes para ativar reações de condensação, reticulação, enxerto e cura.

[019] Também está caindo dentro do âmbito da presente invenção a utilização de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas em processos para curtimento de couros, onde a sua aplicação é particularmente vantajosa. Nesta forma particular de reação, a invenção prevê que a estabilização da pele seja obtida por meio de reação com dois reagentes, sucessivamente ou previamente misturados, um dos quais compreende um ou mais 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, e o outro compreende uma ou mais aminas terciárias de alquila linear, ramificado, aromático, cíclico, heterocíclico.

[020] Também formando o sujeito da invenção está o couro obtido utilizando este método, caracterizado por não conter resíduo tóxico produzido pela decomposição dos agentes de curtimento utilizados englobados na matriz.

Descrição detalhada da invenção

[021] Verificou-se que os compostos de fórmula III,



(III)

Onde :

R_1 e R_2 são independentemente escolhidos a partir de: - CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2\ CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$; e

X é Cl^- ou Br^-.

[022] Nomeadamente, 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, podem atuar como agentes para ativar reações de condensação, reticulação, enxerto e cura e em processos de estabilização de matrizes de colágeno, bem como de condensação de polímeros naturais e sintéticos, tais como celulose e/ou celuloses modificadas, polissacarídeos, amido, lignina, etc., e sua aplicação é muito vantajosa em termos de facilidade de uso, conveniência econômica e estabilidade ao longo do tempo desses compostos.

[023] Assim, através de um método específico que os utiliza, que é o objeto da invenção aqui descrita, é possível reduzir consideravelmente os custos gerais em comparação com os métodos utilizados para o mesmo propósito no estado da técnica e reduzir o impacto ambiental da Processo, limitando a quantidade de solventes, energia e

tempo necessários para sua preparação e implementação.

[024] O método de estabilização de matrizes de colágeno e de condensação de polímeros naturais e sintéticos que faz parte do presente invento, portanto, apresenta como metodologia alternativa à preparação usando IPP.

[025] Em particular, o método de estabilização de matrizes de colágeno e de condensação de polímeros que é objeto da presente invenção é obtido a partir da reação de dois reagentes, designados para os propósitos da presente invenção, como "primeiro reagente" ou " Reagente 1 "e" segundo reagente ", ou" Reagente 2 ".

[026] De acordo com a presente invenção, o Reagente 1 é uma composição compreendendo:

A) pelo menos um composto de fórmula III (2-halo-4,6-dialcoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas-triazina);

B) um tampão;

C) um sal;

D) um solvente.

[027] De acordo com a presente invenção, o Reagente 2 é uma composição compreendendo:

A) uma amina terciária;

B) um tampão;

C) um solvente.

O Reagente 2 pode ainda compreender um aditivo para o tampão.

[028] Assim, formando o sujeito da presente invenção são também as composições dos dois reagentes acima mencionados, Reagente 1 e Reagente 2, que são essenciais

para a implementação do método de acordo com a invenção.

[029] O reagente 1 é uma composição compreendendo como princípio ativo uma ou mais 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina em uma concentração que varia entre 0,1 M e 1,0 M. A composição que constitui o Reagente 1 também compreende um tampão, de preferência um Bom tampão, escolhido no grupo: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato. A composição que constitui o Reagente 1 compreende uma base ou um sal de fórmula X^+Y^-, em que X^+ é Na^+, K^+ ou Ag^+ e Y^- é: ClO_4^-, BF_4^-, PF_6^-, CO_3^{2-}, Cl^-, HCO_3^-.

[030] A composição que constitui o Reagente 1 compreende um solvente escolhido no grupo dos: éteres alifáticos, halogenetos, álcoois, cetonas, ésteres, hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos, amidas, carbonatos, DMSO e água.

[031] O reagente 2 é uma composição compreendendo como princípio ativo uma ou mais aminas terciárias heterocíclicas lineares, ramificadas, cíclicas, aromáticas e/ou os seus sais quaternários, em uma concentração que varia entre 0,1 M e 1,0 M. A composição que constitui o Reagente 2 também compreende um tampão, de preferência um Bom tampão, escolhido no grupo: HEPES, MOPS, TRIS, tri-Na-citrato, Tris-Cl, TAPS.

[032] A composição que constitui o Reagente 2 compreende um solvente escolhido no grupo de: éter alifático, halogenato, álcool, cetona, éster, hidrocarboneto aromático ou alifático, amida, carbonato, DMSO e água.

[033] Em algumas modalidades particularmente

preferidas, o Reagente 2 pode compreender ainda aditivos para o tampão, que são escolhidos no grupo: NaCl, Na_2HPO_4, NaOAc, KCl, SDS, glicina, ácido bórico, EDTA e NaN_3.

[034] O processo de estabilização das matrizes de colágeno de acordo com a invenção encontra aplicação em múltiplos contextos de grande interesse tecnológico e industrial.

[035] Até o presente dia, não existe nenhum protocolo que use 2-halo-4,6-dialcoxitriazinas na presença de aminas para a estabilização do colágeno. O presente requerente conduziu testes que demonstram que o método que constitui o objeto da invenção permite a reticulação de colágeno em pó disperso em água adicionando um após o outro os dois reagentes Reagente 1 e Reagente 2 como descrito nos exemplos fornecidos a seguir. A partir dos resultados da experimentação, surge claramente que o procedimento adotado para reticular o colágeno de acordo com a invenção conduzido na presença dos Reagentes 1 e 2, é notavelmente superior ao obtido com IPP. Em particular, os Reagentes 1 e 2 demonstraram apresentar um melhor desempenho que os aldeídos, gliceróis, agentes reticulantes sintéticos/naturais, carbodiimidas, EDC/NHS e sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, que são atualmente utilizados para a estabilização de colágenos de acordo com o estado da técnica, em que normalmente a temperatura de gelatinização (Tg) não excede 80 °C.

[036] O resultado acima é particularmente importante para a produção de tecidos de colágeno e materiais com alta estabilidade térmica e sua conservação

em tempo para uso médico e uso em biotecnologia (colágeno, couro, tecidos, córneas, etc.). Com base nos resultados obtidos para a reação de reticulação de colágeno entre fenetilamina e ácido benzóico, pode-se ressaltar que:

i) o procedimento IPP apresenta limites de aplicação na medida em que nem todos os sais de amônio quaternário de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triaza podem ser sintetizados, isolados e usados como agentes ativadores;

ii) Os Reagentes 1 e 2 permitem superar as dificuldades acima na maioria dos casos com o uso do procedimento divulgado;

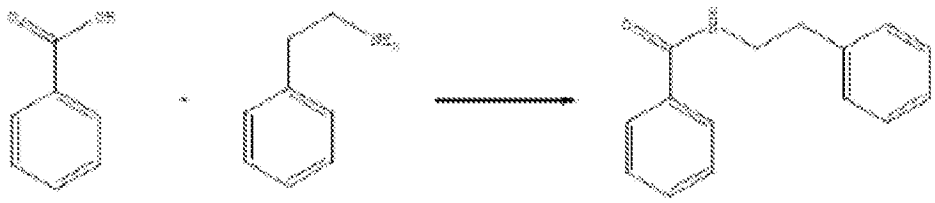
iii) em todos os casos comparáveis, 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas-triazinas fornecem conversões, desempenho e características que são iguais ou superiores às obtidas com o IPP correspondente;

iv) o protocolo de uso dos Reagentes 1 e 2 pode ser formulado na presença de várias aminas e, portanto, de acordo com a aplicação, é possível escolher o disponível ao preço de mercado mais vantajoso;

v) Os Reagentes 1 e 2 que não apresentam problemas de atividade ligados à natureza do solvente também podem ser usados também em solvente aquoso;

vi) o protocolo aqui apresentado pode ser ampliado sem modificações substanciais de gramas para quilogramas e além; A eficácia do método de acordo com a invenção foi, além disso, verificada

para a reação de condensação entre ácido benzóico e fenetilamina, apresentado no esquema representado abaixo como possível exemplo não limitativo de condensação entre um ácido genérico e uma amina genérica.



[037] A eficácia do procedimento de acordo com a invenção também foi verificada em reações de condensação realizadas em colágeno de bovino em pó, usado como substrato padrão para verificar a atividade dos reagentes de reações de reticulação, enxerto, condensação e cura, fornecendo dados reprodutíveis sobre colágeno em outras formas (colágeno líquido, colágeno hidrolisado, fibras de colágeno, matriz sólida, etc.). Demonstrou-se que a utilização de agentes de reticulação adicionais, tais como formaldeído, glutaraldeído, glicerol, etc., não é necessária. Os valores de Tg obtidos referem-se à estabilização da matriz de colágeno obtida por reticulação exclusiva do colágeno consigo mesmo pela ação de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas na presença de aminas e vários aditivos.

[038] Além disso, foi encontrado (Exemplo 3) que o método, se conduzido na presença de reagentes quirais, mantém a enantioseletividade nos produtos. Essa característica é de fundamental importância para a síntese de drogas, fragrâncias, princípios ativos com alto valor

agregado, etc.

[039] Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método para a estabilização de matrizes naturais, tais como celulose e/ou celuloses modificadas. Por exemplo, usando os Reagentes 1 e 2, conforme especificado no Exemplo 5 da seção experimental, carboximetilcelulose (CMC), que é comumente usado para a produção de hidrogéis biodegradáveis [C. Demitri, International J. Polymer Science, 2013, 1-6] pode ser convertido em um material que não é solúvel em água, é biodegradável e apresenta características totalmente inovadoras. A partir de uma matriz marcadamente hidrofílica, obtém-se um material altamente hidrofóbico graças ao alto grau de reticulação devido à reação dos grupos ácido e álcool presentes em CMC, com formação de grupos éster.

[040] Em uma outra modalidade da presente invenção, descrita no Exemplo 6, a utilização dos Reagentes 1 e 2 é realizada por enxerto de polímeros naturais e polímeros sintéticos, para formar poliamidas, poliésteres e poliotioésteres (Exemplo 6). Nesta modalidade, o procedimento representa uma alternativa válida para a produção de poliamidas, poliésteres, etc. Desta forma, a preparação dos polímeros, em vez de ser conduzida especificamente para cada polímero, permite a síntese de um polímero de base específico, o que, graças para a subsequente derivação ou enxerto, assume características específicas. Consequentemente, desta forma, a partir de uma mesma matriz e em um único passo, é possível obter uma vasta faixa de produtos poliméricos conhecidos e

desconhecidos.

[041] Em uma modalidade adicional, particularmente preferida, o método de estabilização do colágeno de acordo com a invenção encontra aplicação no sector da indústria de curtimento e de processamento de peles de animais, para permitir a sua conservação e posterior processamento posterior. O método permite que as peles obtidas de acordo com os procedimentos preliminares padrão sejam tratadas em um único passo com os dois reagentes de bronzeamento, ou seja, o primeiro reagente ou o Reagente 1 e o segundo reagente, ou o Reagente 2, descrito anteriormente, para ambos Dos reagentes, o solvente é a água, para obter um derivado de colágeno com alta estabilidade térmica (Tg ≥ 80 °C), como mostrado nos Exemplos 10 et seq.

[042] Os dois reagentes em solução aquosa são essenciais para a implementação do método de bronzeamento de acordo com a invenção.

[043] O método para curtir couro de acordo com a presente invenção é adequado para a obtenção de couro a partir das peles de animais de abate comuns, tais como bovinos, ovinos, caprinos e cavalos. O método é totalmente inovador e extremamente simples de usar e, além disso, fornece temperaturas de gelatinização (Tg) ainda maiores do que 100 °C, que nunca foram obtidas anteriormente com sistemas alternativos de acordo com o estado da técnica.

[044] O método de acordo com a invenção prevê o tratamento de peles, isto é, pele defaminada despojada de cabelo e pronta para curtimento, de acordo com o que está previsto nos procedimentos padrão utilizados também para a

preparação de pele a ser bronzeada com sais de cromo (III).

[045] A pele é então suspensa em água.

[046] Os reagentes 1 e 2, tal como definidos anteriormente, são adicionados no banho de água que contém a pele em uma concentração que varia entre 3 e 22% em peso em relação ao peso da pelagem ajustada para reagir.

[047] Os Reagentes 1 e 2 podem ser adicionados ao banho simultaneamente, ou sucessivamente, na ordem Reagente 1 e depois Reagente 2. Para obter altos valores de Tg, é preferível que a adição dos dois reagentes seja realizada em dois estádios sucessivos. Alternativamente, os dois reagentes podem ser pré-misturados em um reator homogeneizador/sob agitação e com controle da temperatura (10 °C <T <45 °C) e depois utilizados para curtimento.

[048] Na presença dos Reagentes 1 e 2, o pH do ambiente de bronzeamento não requer pré-acidificação ou neutralização, uma vez que o tratamento atinge sua máxima eficácia em uma faixa de valores de pH entre 5,5 e 8,5. Consequentemente, os espécimes de peles submetidos ao procedimento de bronzeamento de acordo com a presente invenção não precisam passar pelo passo de decapagem prévio, isto é, o passo preparatório previsto antes do curtimento com cromo, que é realizado por tratamento das peles em uma solução de sal e ácido, mais frequentemente ácido fórmico e ácido sulfúrico, nem a basificação subsequente.

[049] No final do passo de curtimento conduzido na presença de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas e aminas, o banho gasto é esvaziado do tambor ou

reator usado, e o último é lavado com 150-200% em peso de água, e as peles assim obtidas são enviadas para as etapas de processamento subsequentes.

[050] Consequentemente, o processo de bronzeamento da pele realizado com os Reagentes 1 e 2 da presente invenção compreende os passos de:

a) suspensão de peles em água em um reator;

b) adição dos dois reagentes de bronzeamento em água em uma concentração que varia entre 3 e 22% em peso em relação ao peso da pelagem ajustada para reagir; e

c) remoção do banho gasto do reator e lavagem do reator com água.

[051] Além disso, o couro obtido com o método de acordo com a invenção é adequado para submeter os processos subsequentes, tais como neutralização, re-bronzeamento, lubrificação, tingimento, etc.

[052] O procedimento aqui descrito é totalmente livre de metal, ou seja, é obtido sem o uso de qualquer metal, como, por exemplo, cromo, alumínio, ferro, zircónio, sais de titânio, etc., e não sofre qualquer contaminação por formaldeído ou fenol, porque não usa esses reagentes ou seus derivados de forma alguma. Além disso, ao utilizar 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina, não é necessário tratamento ácido das peles antes do processo de bronzeamento, permitindo assim a omissão do passo de basificação subsequente. Desta forma, o processo de bronzeamento é obtido em um único passo.

[053] Os agentes de curtimento utilizados no método de acordo com a invenção, derivados de 2-halo-4,6-

dialcoxi-1,3,5-triazina na presença de aminas e tampão, de acordo com a formulação dos Reagentes 1 e 2, não são equivalentes aos taninos sintéticos, uma vez que não são retidos dentro da matriz, mas atuam exclusivamente como ativadores de reticulação, de modo a curar o couro. A utilização de derivados de triazina de acordo com a invenção permite que os valores elevados de Tg sejam obtidos em 1-4h. No entanto, o tratamento pode, para qualquer tipo de necessidade particular, prolongar-se também por períodos mais longos, sem alterar de forma alguma a qualidade do produto acabado. Esta característica técnica representa uma vantagem sobre os processos clássicos de bronzeamento de cromo, o total

[054] Duração variável, de acordo com o tipo de couro tratado, até um máximo de 20 a 24 h.

[055] O método de acordo com a presente invenção, que utiliza como Reagente 2 uma formulação contendo uma mistura de duas ou mais aminas, permite obter um agente de reticulação com ação controlada, que pode ser modulado de modo a obter couro com características diferentes.

[056] A eficácia do método que utiliza os Reagentes 1 e 2 que constituem o objeto da invenção foi demonstrada por meio de testes específicos de reticulação ou curtimento, conduzidos com os reagentes em espécimes de colágeno bovino em pó. A experimentação com este substrato fornece dados reprodutíveis sobre a eficácia dos dois reagentes e sobre o método correspondente em colágeno sólido, ou seja, em peles. Em todos os casos, os valores de Tg obtidos com os espécimes de peles são semelhantes aos

obtidos com colágeno em pó e, em qualquer caso, compreendido entre 71 °C e 105 °C.

[057] A eficácia dos Reagentes 1 e 2, formulada de acordo com o que foi descrito acima, foi verificada também em espécimes de peles bovinas previamente amolecidas, despojadas de cabelo, delimizadas, maceradas e deflagradas (peles) de acordo com os procedimentos padrão utilizados para a preparação de couro bronzeado com sais de cromo (III).

[058] A metodologia descrita de acordo com a presente invenção é livre de problemas devido à presença de substâncias nocivas para a saúde no produto acabado, uma vez que se sabe que as 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas não permanecem englobadas na matriz e/ou reagentes utilizados e são eliminadas durante os ciclos de lavagem no final da reação. Consequentemente, o objeto da invenção é também o couro que pode ser obtido com o método da invenção, caracterizado por estar sem contaminantes e substâncias nocivas produzidas e acumuladas na matriz durante o processo de curtimento.

[059] A eficácia do método de acordo com a invenção é amplamente demonstrada nos exemplos apresentados na seção experimental da presente descrição (Exemplos 13-23). Os dados experimentais mostraram que, utilizando diferentes modalidades do Reagente 1 e Reagente 2 de acordo com a invenção, foram obtidos valores de Tg de até 105 °C, com excelente capacidade de tintura devido à cor perfeitamente branca que caracteriza todos os espécimes de peles tratadas com Estes derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina.

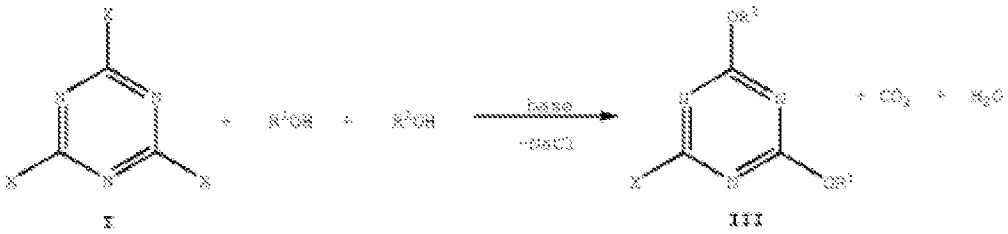
[060] A partir da presente descrição, parece evidente que, dentro do âmbito da invenção, é também a utilização de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina e das composições que os compõem como agentes de ativação para reações de reticulação, enxerto, cura e condensação, em particular no processo de estabilização de colágeno e de condensação de polímeros naturais e sintéticos, tais como por exemplo ácido poliacrílico, polietileno, celulose, e/ou celuloses modificadas, polissacarídeos, amido e lignina.

[061] Formando uma parte integrante da presente invenção é também o método de produção de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina, que funciona como agente de ativação nas reações de reticulação, de enxerto, a cura, e condensação dos processos de estabilização de matrizes naturais, tais como celulose, e/ou celuloses modificadas, e matrizes de colágeno de acordo com a invenção descritos anteriormente.

[062] Formando um outro objeto da invenção é o método para a produção de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, implementado a uma escala industrial, em quantidades da ordem de quilogramas ou toneladas e optimização para a recuperação ou trabalho de um dos dois produtos. Até aos dias de hoje, tem sido descrito nenhum processo descontínuo ou semi-contínuo para a produção destes compostos.

[063] Aumento de escala do processo de produção é uma prática fundamental para avaliar e resolver os problemas relacionados com a passagem da produção de (escala laboratorial) alguns gramas, para a produção de quilogramas ou toneladas (escala industrial).

[064] Demonstrou-se que, no processo de produção de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina, através do controle da velocidade de adição dos reagentes e da temperatura de reação, é possível otimizar o método consideravelmente. Isto faz com que seja possível evitar a utilização de solventes anidro, a necessidade de operar sob uma atmosfera inerte, etc. Além disso, através do controle destes parâmetros, é obtido um produto com um elevado grau de pureza, simplesmente por lavagem com água, sem a utilização de solventes orgânicos, e/ou outras técnicas de purificação, tais como recristalização. Por conseguinte, este processo para a síntese em uma escala industrial de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas é obtido com custos consideravelmente reduzida em comparação com os processos conhecidos atuais, optimização dos parâmetros de funcionamento do processo de síntese e a recuperação do produto em kg por dia ou de toneladas por dia.



II III

X: Na^+, Cl^-
R^1, R^2: CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, n-Bu, etc.
R^1: R^1 ou R^2

[065] O método para a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas de fórmula III, de acordo com a invenção, compreende os passos de:

- reação de substituição entre o halogeneto

cianídrico de fórmula I e álcool linear ou ramificado alifático, na fase única, na presença de uma base;

- resfriamento brusco da reação por meio de adição de água e agitação;
- filtração;
- secagem.

[066] O método, por conseguinte, prevê uma reação de substituição entre um halogeneto cianúrico (Cl^-, F^-, Br^-) de fórmula I e um de cadeia linear ou ramificada, álcool alifático, na presença de uma base a uma temperatura variando entre 45 °C e 130 °C por um período de 5-48 h de acordo com o álcool usado.

[067] A quantidade de água adicionada é importante uma vez que afeta: i) a homogeneidade da mistura de reação; ii) O controle de aquecimento. De acordo com os nossos resultados, a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas é preferencialmente realizada na presença de 0-7 moles de água por mole do composto de fórmula I, a água que em efeito favorece a homogeneidade da mistura de reação proporcionando uma elevada seletividade e pureza, no composto de fórmula III. A presença de água permite a redução da quantidade de álcool utilizado de tal modo que, para 1 mole do composto de fórmula I quantidades moderadas de álcool de entre 5/1 Eq são suficientes.

[068] A reação pode ser conduzida na presença de qualquer álcool alifático linear ou ramificado; por exemplo, R^1, R^2: CH_3, CH_2 CH_3, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, onde R^1 pode ser igual ou diferente de R^2, de qualquer grau de pureza comercialmente disponível sem purificação

adicional (quantidades de água variável na faixa de 0,03-0,5%) e sem afetar de modo algum a seletividade ou rendimento da triazina desejado. A base pode ser qualquer carbonato; NaHC03 é usado de preferência. Normalmente, para a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina a proporção entre os reagentes (composto de fórmula I, de base, de água, e solvente) é fixado de uma maneira muito precisa. De acordo com a invenção é possível usar razões entre os reagentes de I/base/água/solvente de entre 1/1/0/4 e 1/5/7/12 obter, em todos os casos, os compostos de fórmula III com rendimentos e pureza superior a 90%, garantindo uma ainda mais a versatilidade e a redução das margens de erro para a sua aplicação a nível industrial.

[069] É de importância fundamental para a adição dos reagentes a serem realizadas a uma certa taxa, com um bom controle da temperatura e de agitação de modo a evitar a formação de produtos e intermediários não desejados, isto é, os compostos de fórmulas II e IV, que são normalmente formados com o método de acordo com o estado da técnica [Dudley, 1951]. Esta foi obtida utilizando dispensadores e indicadores de parafuso sem fim para o controle da temperatura. Quando a adição do composto de fórmula I é através de, a temperatura de reação vai gradualmente até à temperatura ambiente. Isso deve ser evitado, na medida em que o aquecimento como insuficiente após a adição prende a reação com a formação de elevadas percentagens de produtos não específicos.

[070] Normalmente, a reação é conduzida a temperaturas de entre 45 e 130 °C, de acordo com o álcool usado. Com base no protocolo aqui descrito, não foi

monitorada ao longo do tempo por meio de formação de GLC dos produtos não específicos de reação, respectivamente os compostos de fórmulas II, III, e IV do método de Dudley de acordo com o estado da técnica, para as diferentes 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas sintetizadas e, a título de exemplo, os dados para a síntese de CDMT são representados no gráfico da Figura 1. Os reagentes são adicionados no reator onde a reação ocorre em uma ordem específica: primeiro 1-5 eq de base são introduzidos no reator juntamente com 1-5 eq de ROH (metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc.) e 0-7 equivalentes de água. Sob agitação vigorosa, 1 eq do composto de fórmula I é adicionado em 0,5-3 h e, depois da adição do composto de fórmula I é através de, a mistura é aquecida a 45-130 °C sob agitação durante 5-48 h. A quantidade de água reduz a viscosidade da mistura de reação; no entanto, o sistema é heterogêneo, de modo que é necessário ter disponível um sistema de agitação adequado capaz de misturar uma suspensão que tem uma viscosidade na faixa de baixa a média. Após 5-48 h, a mistura de reação é parada pela adição de 1-5 volumes de água e, subsequentemente, agitada durante 0-480 minutos. A suspensão é transferida para um dispositivo de filtragem, ou um filtro de Nutsche, separado da solução, e secou-se. O método de acordo com a invenção permite a recuperação de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas com um rendimento superior a 90% e uma pureza de 92-97% (3-8% de água). Depois da reação, o reator é limpo e está pronto para uma outra batelada de reagentes.

[071] Em uma modalidade particularmente preferida da invenção destina-se a obtenção de quantidades

de produto do e de ordem superior kg, a reação é conduzida em um reator batch com base elipsoidal, de capacidade adequada, equipada com um sistema para a adição dos reagentes. A reação entre o composto de fórmula I e um álcool, na presença de uma base, é inicialmente uma reação exotérmica com evolução de CO_2. O calor desenvolvido permite a reação prosseguir durante a duração das adições. A temperatura deve ser controlada de forma eficaz, de tal maneira que no interior do reator a relação de 10 °C <T <45 °C é satisfeito. Isto é realizado através do controle da temperatura utilizando reatores com um sistema de arrefecimento externo/interno. Para determinar as dimensões do reator, também a quantidade de água usada para parar a reação e purificar os produtos devem ser levados em conta. Por esta razão, o volume interno total deve ser pelo menos 1,5-2,0 vezes o volume total dos reagentes. Por exemplo, para uma produção de 10 kg, o volume do reator tem de estar compreendido entre 0,2 e 1 m^3.

[072] Os reatores são selecionados recipientes pressurizados normais, reforçados, e revestidos com aço. Revestimentos particulares com elevada resistência à corrosão podem ser utilizados quando necessário. Os reatores utilizados possuem um sistema de bobina externa e/ou interna com propriedades de troca de calor apropriados para o aquecimento ou arrefecimento da reação e a condensação dos vapores de solvente, com eventual reciclagem dos vapores condensados. Os reatores devem, além disso, ter um agitador de lâmina, as entradas e saídas que ligam a outro equipamento, sensores para detectar a temperatura, a pressão, o pH, a viscosidade e, circuitos de

desvio para monitorar a reação ao longo do tempo (GLC).

[073] Os produtos são recuperados por filtração, lavagem e secagem. Tipicamente, os produtos estão presentes na mistura de reação na forma de sólidos em suspensão. Depois de arrefecimento e purificação ou, submeteu-se a mistura de reação é transferida para um dispositivo de filtragem ou filtro de Nutsche para a secagem e recuperação do produto. O volume de filtro pode ser configurado para receber uma carga inteira a partir do reator. O fluxo principal de reação, contendo o solvente, podem ser coletados separadamente a partir do solvente de purificação (água) e reciclado no reator de batelada (mais álcool fresco é adicionado para se obter a estequiometria necessária).

[074] A disponibilidade de um reagente que tem baixa ou nula toxicidade, que é capaz de reticular o colágeno fornecendo matrizes altamente estáveis, ou seja, altamente estável à temperatura (Tg) e, portanto, altamente resistente à degradação ao longo do tempo, constitui um resultado importante para uma vasta faixa de aplicações na indústria farmacêutica, campo biomédico, etc.

Parte experimental

[075] A invenção irá ser descrita no que se segue a título de ilustração não limitativa, com particular referência a alguns exemplos.

[076] Nos exemplos apresentados a seguir para fins ilustrativos não limitativos, reagentes 1 e 2 de acordo com a invenção são identificados e representada com os códigos AaBbCcDdEe e FfGgHhEe, onde a, b, c, d, ... = 0, 1, 2, 3, 4, ... n.

[077] Em particular, para o Reagente 1:

A identifica 2,4-dialcoxi-1,3,5-triazinas; por exemplo, A_1: 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina; A_2: 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina; A_3: 2-cloro-4-metil-6-etil-1,3,5-triazina, etc.

B identifica o tampão, de preferência um bom tampão; por exemplo, B_1: MES; B_2: ACES; B_3: BES, B_4: POPSO; B_5: TRIS; B_6: HEPPSO; B_7: torneiras; B_8: Tris-Citrato.

C identifica o cátion de um sal inorgânico X^+; por exemplo, C_1: Na^+; C_2: K^+; C_3: Ag^+.

D identifica o ânion de um sal inorgânico Y^-; por exemplo, D_1: ClO_4^-; D_2: BF_4^-; D_3: Cl^-; etc.

E identifica o solvente; por exemplo, E_1: éter alifático; E_2: álcool; E_3: água; E_4: acetona; E_5: THF; Etc.

[078] Para o Reagente 2:

F identifica o alifático, linear, ramificado, cíclico, aromático, heterocíclico, amina e/ou seus sais quaternários, por exemplo, F_1: TMA (Trimetilamina); F_2: TEA (trietilamina), F_3: DEMA (dietilmetilamina); F_4: NMM (N-metilmorfolina); F_5: NEM (N-etil-morfolina); F_6: MPD (metilpirrolidina); F_7: MP (metilpiperidino); Etc.

G identifica o tampão, de preferência um bom tampão; por exemplo, G_1: BES; G_2: MOPS; G_3: TRIS; G_4: POPSO, G_5: TAPS; G_6: Tris-Citrato; Etc.

H identifica os aditivos para o tampão; por exemplo, H_1: NaCl; H_2: Na_2HPO_4; H_3: NaOAc; H_4: KCl; H_5: SDS; etc.

E identifica o solvente; por exemplo, E_1: éter alifático; E_2: álcool; E_3: água; E_4: acetona; E_5: THF; etc.

[079] Todas as análises aqui apresentadas

foram realizadas com um cromatógrafo de gás Agilent Technologies 6850, utilizando um detector de ionização de chama, equipado com uma coluna HP5 capilar (5% metilfenilsilicone; condições de análise: 50 °C durante 4 minutos, em seguida, 20 °C/min até 250 °C). A XH e de ^{13}C RMN Os espectros foram registados com um espectrômetro Bruker Avance 300 operando a 300,11 MHz para o espectro de protões e em 75,03 MHz para o espectro de carbono. Os espectros de FT-IV (pastilha de KBr) foram obtidos com um espectrofotômetro Perkin Elmer "Spectrum One". As análises de DSC foram determinados com DSC Netzsch STA 409 PC, ponto de fusão Buchi 535. Os excessos enantioméricos foram determinados por meio de HPLC quiral utilizando uma coluna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) com um HPLC Agilent 1100 equipado com um detector de UV 254-nm.

Exemplo 1. A condensação entre o ácido benzóico e fenetilamina (ensaio 2 da Tabela 1) por meio de um processo que utiliza um Reagente ($A_1B_1C_2D_3E_3$) e Reagente 2 ($F_6G_2H_2E_3$)

[080] Em um balão equipado com um agitador magnético foram dissolvidos 293,1 mg (2,4 mmol) de ácido benzóico em 15 mL de metanol. À solução adicionaram-se 300? L (2,4 mmol) de 2 f enetilamina e 2,4 mL de Reagente 1. Finalmente, adicionaram-se 2,4 mL de Reagente 2. Depois de 2 horas foi retirada uma amostra para a conversão de monitoração, que se verificou ser de 60%; em seguida, o solvente foi evaporado utilizando um evaporador rotativo. O resíduo sólido foi dissolvido em éter dietílico (30 mL), e subsequentemente lavadas com uma solução saturada de Na_2CO_3, água, uma solução IN de HC1, e uma solução saturada de NaCl, seca com $MgSO_4$, e filtrado. A solução foi seca

para se obter o produto sob a forma de um sólido branco (450,6 mg, 2 mmol, rendimento de 83%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δH: 7,72-7.31 (m, 2H), 7.52- 7.23 (m, 8H), 6,26 (br s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,95 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, br s, ppm) 5C: 167,43, 138,86, 134,60, 131,33, 128,75, 128,65, 128,43, 126,76, 126,52, 41.10, 35,67.

[081] Formulação de Reagente 1 ($A_1B_1C_2D_3E_3$): 1,0 M solução de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, e 10% em peso de MES, 0,5% em peso de cloreto de potássio, e água.

[082] Formulação do Reagente 2 ($F_6G_2H_2E_3$): 1. OM solução de MPD, 0,5-0,8% em peso de MOPS, 0,5-1,5% em peso de Na_2HPO_4, e água.

Exemplo 1 - teste comparativo. A reação de condensação entre o ácido benzóico e fenetilamina (Teste 1 da Tabela 1) com DMT-MPD com método IPP

Síntese de DMT-MPD

[083] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram introduzidos 500 mg (2,85 mmol) de CDMT dissolvido em 10 mL de THF ao qual foram adicionados gota a gota 300 µL (2,85 mmol) de MPD. Após 10 min obteve-se um precipitado branco, o qual foi recuperado por filtração. As análises de RMN, em vários solventes, realçado que o produto não era estável na solução, e, portanto, não foi possível levar a cabo o acoplamento com este reagente.

Tabela 1. Reação de acoplamento do ácido benzóico e fenetilamina na presença de sais de amônio quaternários de triazina obtido com o IPP e com o método que utiliza o Reagente 1 e Reagente 2

Teste	Ativador	t (h)	Conv. (%)$_i$ [a]
1	DMT-MPD [b]	..	..
2	$A_1B_1C_2D_2E_2/F_2G_2H_2E_2$	1 h	60
3	DET EM [b]	..	..
4	$A_2B_2C_2D_1E_2/F_2G_2H_1E_2$	24 h	60
5	DET TMA [b]	..	..
6	$A_2B_2C_2D_1E_2/F_1G_2H_1E_2$	1 h	100
7	DMT-MP	2 h	81
8	$A_1B_1C_2D_1E_2/F_2G_2H_1E_2$	2 h	90
9	DET TMA	2 h	99
10	$A_1B_1C_2D_2E_2/F_1G_2H_1E_2$	2 h	100
11	DET MM [b]	..	..
12	$A_2B_2C_2D_1E_2/F_2G_2H_1E_2$	2 h	70
13	DMT-MM [c]	2 h	96
14	$A_1B_2C_2D_2E_2/F_2G_2H_1E_2$	2 h	100
15	DET EM	24 h	76
16	$A_1B_2C_2D_2E_2/F_2G_2H_1E_2$	24 h	92

Condições de reação: ácido benzóico (1 eq), fenetilamina (1 eq), agente de condensação (1 eq).

[a] Conversão calculada por meio de GLC com 156 mg (1 mmol) de n-undecano como padrão interno.

[b] Não foi possível isolar o sal de amônio quaternário de acordo com o IPP.

[c] comercialmente disponível.

Exemplo 2 - teste comparativo. A condensação entre o ácido benzóico e fenetilamina (Ensaio 7 da Tabela 1) por meio de IPP

[084] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram dissolvidas 293,1 mg (2,4 mmol) de ácido benzóico em 15 mL de metanol. À solução adicionaram-

se 300 (2,4 mmol) de fenetilamina e 692 mg (2,4 mmol) de DMT-MP obtido com IPP. Após 2 h a amostra foi feita por conversão de monitoração, que se verificou ser de 81%; em seguida, o solvente foi evaporado utilizando um evaporador rotativo. O resíduo sólido foi dissolvido em éter dietílico (30 mL), e subsequentemente lavadas com uma solução saturada de Na2CC> 3, água, uma solução IN de HC1, e uma solução saturada de NaCl e, em seguida, foi tornada anidra em $MgSO_4$, e filtrou-se. A solução foi seca para se obter o produto como um sólido branco (405,5 mg, 1,8 mmol, rendimento de 75%).

^{1}H RMN (br s, 300 MHz, ppm) δH: 7,72-7,31 (m, 2H), 7.52- 7.23 (m, 8H), 6,26 (br s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,95 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, br s, ppm) 5C: 167,43, 138,86, 134,60, 131,33, 128,75, 128,65, 128,43, 126,76, 126,52, 41,10, 35,67.

Exemplo 3. Produção de amidas quirais com o método que utiliza o Reagente 1 ($A_2B_3C_1D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_3H_1E_3$)

[085] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram dissolvidos 200 mg (0,51 mmol) de ácido 2-metil-3-p-anisil propanóico em 15 ml de metanol. À solução adicionaram-se 55 (0,6 mmol) de anilina, 0,5 mL de Reagente 1 e, por fim, 0,5 mL de Reagente 2. Depois de 24 h, o solvente foi evaporado utilizando um evaporador rotativo. O resíduo sólido foi dissolvido em éter etílico (30 ml), e subsequentemente lavadas com uma solução saturada de Na_2CO_3, água, uma solução 1 N de HCl, e uma solução saturada de NaCl, e então seca com $MgSO_4$, e filtrado. A solução foi, em seguida, secou-se para se obter

o produto sob a forma de um líquido amarelo com um rendimento de 75% (101 mg, 0,375 mmol).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δH: 7,33-7,26 (m, 2H), 7.24- 7.14 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H), 1,19 (d, 3H); ^{13}C RMN (CDCl3, 75 MHz, ppm) 5C: 172,95, 157,17, 136,68, 130,66, 128,89, 127,85, 123,18, 118,96, 112,91, 54,23, 44,02, 38,71, 16,67; HPLC: e. e. 96%, coluna Chiracel OD-H, n-hexano/isopropanol a 92/8, 0,8 mL/min, t_R = 17,15 min (inferior) e t_R = 21,2 min (superior).

[086] Formulação de Reagente 1 ($A_2B_3C_1D_1E_3$): solução 1,0 M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, e de 0-6% em peso de BES, 0,5% em peso de $NaClO_4$, e água.

[087] Formulação do Reagente 2 ($F_4G_3H_1E_3$): solução 0,5M de NMM, 0,1-0,8% em peso de Tris, 0,5-2,5% em peso de NaCl, e água.

Exemplo 4. Funcionalização com anilina de ácido poliacrílico com o método que utiliza o Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$)

[088] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram dissolvidos 60 mg (1,3 x 1 (T4 mmol) de PAA (PM = 450000) e 190 L (2,1 mmol) de anilina em 35 mL de metanol. À solução foram então adicionados 2,1 mL de Reagente 1 e 2,1 mL de Reagente 2. A solução foi deixada sob agitação durante 24 h e depois o sólido foi filtrado, lavado, seco, e analisada por meio de ^{1}H RMN.

[089] Formulação de Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$): solução 0,7 M de 2-cloro-4,6,dimetoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, e de 0-6% em peso de POPSO, 0,5-1,0% em

peso de $KClO_4$, e agua.

[090] Formulação do Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$): solução 0,7M de NMM, 0,1-5% em peso de Tris NaCitrato, 0,7-2,3% em peso de Na_2HPO_4, e água.

Exemplo 5. A reticulação de CMC com o método que utiliza o Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$)

[091] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram dissolvidos 279 mg de CMC (carboximetilcelulose com um grau de carboxilação de 0,7) em 25 mL de água. À solução foram, em seguida, adicionados 3 ml de Reagente 1 e 3 ml de Reagente 2. A solução foi deixada sob agitação durante 24 h, e, em seguida, a fase aquosa foi evaporada por meio de uma bomba de alto vácuo. O sólido obtido foi lavado com água e caracteriza-se por meio de FT-IR. FT-IR: 3200, 1750-1735, 1602, 1020 cm^{-1}

[092] Formulação de Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$): solução 0,5 M de 2-cloro-4, 6, dimetoxi-2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, e de 0-6% em peso de POPSO, 0,5-1,0% em peso de $KClO_4$, e água.

[093] Formulação do Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$): solução 0,5M de NMM, e de 0,1-5% em peso de Tris NaCitrato, 0,7-2,3% em peso de Na_2HPO_4, e água.

Exemplo 6. Funcionalização com metanol de ácido poliacrílico com o método que utiliza um Reagente 1 ($A_2B_4C_2D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$)

[094] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram dissolvidos 1,65 g (3,8 x 10 mmol) de uma solução aquosa a 35% de sal de sódio de ácido poliacrílico (PAANa, PM = 15.000) e 2 mL de metanol em 60 mL de água. À solução foram, em seguida, adicionou-se 5 mL

de Reagente 1 e 5 ml de reagente 2. A solução foi deixada sob agitação durante 24 h, e lavou-se com éter etílico. A fase aquosa foi concentrada utilizando uma bomba de alto vácuo, e o sólido obtido foi analisado por meio de ^{1}H RMN.

^{1}H RMN (D_2O, 300 MHz, ppm) δH: 2,94 (s, 0,48H), 2,47 (br s, 1H), 1,66 (m, 2H).

[095] Formulação de Reagente 1 ($A_2B_4C_2D_1E_3$): solução 0,2M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, e de 0-6% em peso de POPSO, 0,5-1,0% em peso de $KClO_4$, e agua.

[096] Formulação do Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$): solução 0,2M de NMM, 0,1-5% em peso de Tris NaCitrato, 0,7-2,3% em peso de Na_2HPO_4, e água.

Exemplo 7. Procedimento geral para a síntese de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas

[097] Em um reator como se descreveu anteriormente, foram introduzidos por meio de um dispensador de trado e/ou um distribuidor de líquidos, 1-5 eq de base, 4-12 eq de ROH (metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc), e 0-7 equivalentes de água. Sob agitação 1 eq de halogeneto cianúrico foi adicionado por meio de um dispensador de trado (tempo de adições 0,5-3 h), e, em seguida, a mistura foi aquecida a 45-130 °C durante 5-48 h. No final da reação de trabalho foi realizada por adição de 1-5 volumes de água com subsequente agitação durante 0-480 minutos. A suspensão foi filtrada, e o produto foi coletado e seco no vácuo. 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas foram recuperados com um rendimento de 85-90% e uma pureza de 92-97% (3-8% de água). Este método foi utilizado até 150 kg de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina. Para volumes de produção maiores, recomenda-se para providenciar uma série

de reatores de lado a lado em paralelo.

Exemplo 8. Síntese de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT)

[098] CDMT foi sintetizado usando o procedimento geral descrito acima (Exemplo 7): em um reator tal como descrito anteriormente, não foram introduzidas por meio de um dispensador de trado e/ou um distribuidor de líquidos, 36 kg de $NaHCO_3$, 9,0 L de metanol, e 7,5 L de água. Em seguida, foram introduzidos, sob agitação por meio de um dispensador de perfuração por broca 10 kg de cloreto cianúrico em aprox. 3/2 h e, em seguida, a mistura foi aquecida a 100 °C durante 36 h. No final da reação, o tratamento final foi efetuado por adição de 1-5 volumes de água (9-45 L) com agitação subsequente durante 480 min. A suspensão foi filtrada, e o produto foi coletado e seco no vácuo. Uma quantidade de 8,5 kg (48,3 mol) foi recuperado com um rendimento de 89,5% e uma pureza de 96,7% (3,3% de água). Este método foi utilizado até 150 kg de CDMT. Para volumes de produção maiores, recomenda-se para providenciar uma série de reatores de lado a lado em paralelo.

^{1}H RMN (br s, 300 MHz, ppm) δH: 4,07; ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl3, ppm) 5C: 172,72, 172,54, 56,04. FT-IR: 1540, 928, 806 cm^{-1}

pf: 75,2 °C

Exemplo 9. Síntese de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina (CDET)

[099] A CDET foi sintetizada usando o procedimento geral descrito acima (Exemplo 7): em um reator tal como descrito anteriormente, não foram introduzidas por meio de um dispensador de trado e/ou distribuidor para

líquidos, 32,4 kg de KHCO3, 12,6 L de etanol, e 9,7 L de água. Em seguida, foram introduzidos, sob agitação por meio de um dispensador de perfuração por broca 10 kg de cloreto cianúrico em cerca de 2-3 h, e, em seguida, a mistura foi aquecida a 120 °C durante 48 h. No final da reação de trabalho foi realizada por adição de 1-5 volumes de água (9-45 L) com agitação subsequente durante 480 min. A suspensão foi filtrada, e o produto foi coletado e seco no vácuo. Uma quantidade de 10,0 kg (49,4 mol) foi recuperado com um rendimento de 91,5% e uma pureza de 96,8% (3,2% de água). Este método foi utilizado até 150 kg de CDET. Para volumes de produção maiores, recomenda-se a definir um número de reatores de lado a lado em paralelo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δH: 4,47 (q, 4H), 1,40 (t, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl3, ppm) 5C:. 172,7, 172,1, 65,5, 14,2.

IR: 1554, 1325, 809 cm^{-1}

pf: 145 °C

Tabela 2. Reticulação de colágeno em pó com sais de amônio quaternário de triazina obtidos com IPP ou com Reagente 1 e Reagente 2.

Teste	Ativador	Tg (°C) [a]
1	DMT-MPD [b]	--
2	$A_1B_1C_2D_3/F_6G_2H_2$	101
3	DET -MN [b]	--
4	$A_2B_1C_2D_3/F_6G_2H_2$	95
5	DET -EN [b]	--
6	$A_2B_2C_2D_3/F_6G_2H_2$	103
7	DET -TMA [b]	--
8	$A_2B_2C_2D_3/F_1F_6G_2H_2$	89
9	DMT-MP	87
10	$A_1B_1C_2D_3/F_2G_2H_2$	89
11	DTM-EN	93
12	$A_1B_2C_2D_3/F_6G_2H_2$	104
13	DMT-EP	92
14	$A_1B_1C_2D_3/F_6G_2H_2$	95
15	DMT-TEA [b]	--
16	$A_1B_2C_2D_3/F_6G_2H_2$	101
17	DET -TMA	89
18	$A_2B_1C_2D_3/F_2G_2H_2$	87
19	DMT-MN	87
20	$A_1B_1C_2D_3/F_2G_2H_2$	95

Condições de reação: colágeno em pó; solvente: água; tempo de reação: 4 horas; T (°C): 25 °C.

[a] Tg determinada por meio de análise por DSC.

[b] Não foi possível isolar o sal de amônio quaternário de acordo com o IPP.

Exemplo 10. Curtimento de colágeno em pó com o Reagente 1 ($A_1B_1C_2D_3$) e Reagente 2 ($F_6G_2H_2$), ensaio 2 da Tabela 2

[0100] Em uma proveta de 50 ml adicionaram-se

500 mg de colágeno, 25 ml de água destilada, e 0,6-12 mL de Reagente 1 e, subsequentemente, 0,6-12 ml de reagente 2. O sistema foi ajustado, sob agitação, à temperatura ambiente e o pH monitorado a cada 60 min. Após 4 h, a suspensão foi filtrada com um filtro de Buchner e lavou-se com 50 ml de água destilada. O colágeno tratado foi então analisado por meio de DSC, para fornecer um valor de Tg de 85-101 °C, tal como a concentração de reagentes utilizada varia.

[0101] Formulação de Reagente 1 (A1B1C2D3): solução 0,5 M de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-ine Triaz, e de 10% em peso de MES, 0,5% em peso Cloreto de potássio, e água.

[0102] Formulação do Reagente 2 (F6G2H2): solução 0,5 M de MPD, 0,5-0,8% de MOPS, 0,5-1,5% de Na2HPO4, e água.

Exemplo 11. Curtimento de couro com Reagente 1 ($A_1B_1C_2D_3$) e Reagente 2 ($F_6G_2H_2$)

[0103] Um pedaço de pele de aproximadamente 100 g amolecida, engordurado/desengordurado, macerado e desengajado (pele) de acordo com os processos industriais normais, foi tratado como descrito no que se segue. Um pedaço de pele de cerca de 100 g foi colocado em um tambor na presença de 100 ml de água à temperatura ambiente. O sistema foi colocado em rotação e Reagente subsequentemente, adicionaram-se 1 e Reagente 2 (em concentrações que variam de 3,0% a 22%). Após 4 h o banho foi vertido, e o sistema lavado duas vezes com água abundante. Tg = 83 °C - 103 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizado varia.

Exemplo 12. Curtimento de colágeno em pó com o

Reagente 1 ($A_2B_3C_1D_1$) e Reagente 2 ($F_4G_3H_1$), Teste 4, Tabela 2

[0104] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 10.

[0105] Formulação de Reagente 1 (A2B3C1D1): solução 1,0 M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, e da 0-6% em peso de BES, 0,5% em peso de NaClO4, e água

[0106] Formulação do Reagente 2 (F4G3H1): solução 0,5M de NMM, 0,1-0,8% em peso de Tris, 0,5-1,5% em peso de NaCl, e água.

[0107] Tg = 73 °C-85 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

Exemplo 13. Curtimento de couro com Reagente 1 ($A_2B_3C_1D_1$) e Reagente 2 ($F_4G_3H_1$)

[0108] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 11, em que o Reagente 1 e Reagente 2 foram formuladas de maneira semelhante ao que é descrito no Exemplo 12.

[0109] Tg = 71 °C-87 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

Exemplo 14. Curtimento de colágeno em pó com um Reagente 1 ($A_2B_2C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_5G_4H_3$), Teste 6 da Tabela 2

[0110] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 10.

[0111] Formulação de Reagente 1 (A2B2C2D1): solução 0,7 M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-Triazina, e de 0-6% em peso de ACES, 0,5-1,0% em peso de KCl04, e água;

[0112] Formulação do Reagente 2 (F5G4H3): solução 0,7 M de NEM, 0,1-0,8% em peso de POPSO, 0,5-2,5%

em peso de NaOAc, e água. Tg = 93 °C-103 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizado varia.

Exemplo 15. Curtimento de couro com Reagente 1 ($A_2B_2C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_5G_4H_3$)

[0113] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 11, em que o Reagente 1 e Reagente 2 são formulados de uma forma semelhante ao que é descrito no Exemplo 14.

[0114] Tg = 90 °C-105 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizado varia.

Exemplo 16. Curtimento de colágeno em pó com o Reagente 1 ($A_2B_2C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_6F_1G_4H_1$), Teste 8 da Tabela 2

[0115] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 10.

[0116] Formulação de Reagente 1 (A2B2C2D1): solução 0,8M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-Triazina, e de 0-6% em peso de ACES, 0,5-1,0% em peso de KClO4, e agua.

[0117] Formulação do Reagente 2 (F6F1G4H1): solução 0,7 M de MPD, 0,3 M de TMA, 0,1-0,8% em peso de POPSO, 0,5-2,5% em peso de NaCl, e água.

[0118] Tg = 83 °C-89 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

Exemplo 17. Curtimento de couro com Reagente 1 ($A_2B_2C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_6F_1G_4H_1$)

[0119] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é descrito no Exemplo 11, em que o Reagente 1 e Reagente 2 são formulados de uma forma semelhante ao que é descrito no Exemplo 16.

[0120] Tg = 81 °C-90 °C como a concentração

dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

Exemplo 18. A reticulação de colágeno em pó com DMT-MP com o IPP (Teste 9 da Tabela 2)

I) Síntese de DMT-MP

[0121] Em um balão equipado com um agitador magnético não foram introduzidos 500 mg (2,85 mmol) de CDMT dissolvidos em 10 mL de THF ao qual foram adicionados gota a gota 350 µL (2,85 mmol) de MP. Após 2 h obteve-se um precipitado branco que foi recuperado por filtração (rendimento de 60%).

^{1}H RMN (D_2O, 300 MHz, ppm) δH: 4,42 (d, 2H), 4,06 (s, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,0-1,4 (m, 6H); ^{13}C RMN (D20, 75 MHz, ppm) 5C: 174,38, 171,24, 62,44, 57,44, 21,54, 20,30; pf 71,0 °C.

[0122] II) em um copo equipado com um agitador magnético não foram suspensos 500 mg de colágeno em pó em 50 ml de água. À mistura foram depois adicionados 82,5 mg (0,3 mmol) de DMT-MP. A mistura foi deixada sob agitação durante 4 h à temperatura ambiente e, subsequentemente, o sólido foi filtrado, lavado com água, e analisado por meio de DSC. (Tg = 87 °C)

Exemplo 19. Curtimento de colágeno em pó com o Reagente 1 ($A_1B_3C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_7G_6H_5$), Teste 10 da Tabela 2

[0123] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é apresentado no Exemplo 10.

[0124] Formulação de Reagente 1 ($A_1B_3C_2D_1$): solução 0,6M de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-Triazina, e de 0-6% em peso de BES, 0,5-1,0% em peso de $KClO_4$, e agua.

[0125] Formulação do Reagente 2 ($F_7G_6H_5$):

solução 0,3 M de MP, 0,1-0,8% de Tris NaCitrato, H_5: SDS, e água.

[0126] Tg = 83 °C-89 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

Exemplo 20. Curtimento de couro com Reagente 1 ($A_1B_3C_2D_1$) e Reagente 2 ($F_7G_6H_5$)

[0127] O teste foi realizado de uma forma similar ao que é apresentado no Exemplo 11, em que o Reagente 1 e Reagente 2 são formulados de uma forma semelhante ao que é apresentado no Exemplo 19.

[0128] Tg = 82 °C-90 °C como a concentração dos reagentes 1 e 2 utilizadas varia.

[0129] Finalmente, deve salientar-se que, embora o presente invento tenha sido descrito puramente a título de ilustração não limitativa, de acordo com as suas concretizações preferidas, variações e/ou modificações podem ser feitas pelos peritos no ramo, sem por isso se afastar a correspondente esfera de proteção, tal como definido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Par de reagentes para estabilização de matrizes de colágeno e para condensação de polímeros **caracterizado** por ser constituído por um primeiro reagente compreendendo:

a) pelo menos um composto da fórmula III (2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina),

em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de: - CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, - $(CH_2)_3CH_3$;

X é Cl^- ou Br^-;

b) um tampão;

c) um sal inorgânico;

d) um solvente, e

um segundo reagente que é uma composição compreendendo:

a) uma amina terciária, e/ou um sal quaternário do mesmo;

b) um tampão; e

c) um solvente.

2. Par de reagentes, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro reagente compreende como princípio ativo um ou mais 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina da fórmula III ou em uma concentração variando entre 0,1 e 1,0 M.

3. Par de reagentes, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro reagente compreende um tampão, escolhido do grupo de: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato; e uma base ou sal da fórmula X^+Y^-, em que X^+ é escolhido de Na^+, K^+, e Ag^+, e Y^- é

escolhido de: ClO_4^-, BF_4^-, PF_6^-, CO_3^-, Cl^- e HCO_3^-.

4. Par de reagentes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o solvente do Reagente 1 é escolhido do grupo de: éter alifático, halogenato, álcool, cetona, éster, hidrocarboneto aromático ou alifático, amida, carbonato, DMSO e água.

5. Par de reagentes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o segundo reagente compreende como princípio ativo uma ou mais aminas terciárias heterocíclicas, aromáticas, cíclicas, linear ou ramificado, e/ou sal quaternário destas, em uma concentração variando entre 0,1 e 1,0 M.

6. Par de reagentes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que o segundo reagente compreende um tampão, escolhido do grupo de: HEPES, MOPS, TRIS, tri-Na-citrato, Tris-Cl e TAPS.

7. Par de reagentes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o solvente do Reagente 2 é escolhido do grupo de: éter alifático, halogenato, álcool, cetona, éster, hidrocarboneto aromático ou alifático, amida, carbonato, DMSO e água.

8. Par de reagentes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o segundo reagente pode ainda compreender um aditivo para o tampão.

9. Par de reagentes, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o aditivo para o tampão do segundo reagente é escolhido do grupo de:

NaCl, Na_2HPO_4, NaOAc, KCl, SDS, glicina, ácido bórico, EDTA e NaN_3.

10. Uso do par de reagentes conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de ser em um método para estabilização de matrizes de colágeno e condensação dos polímeros por meio de reações de condensação, reticulação, enxerto e cura.

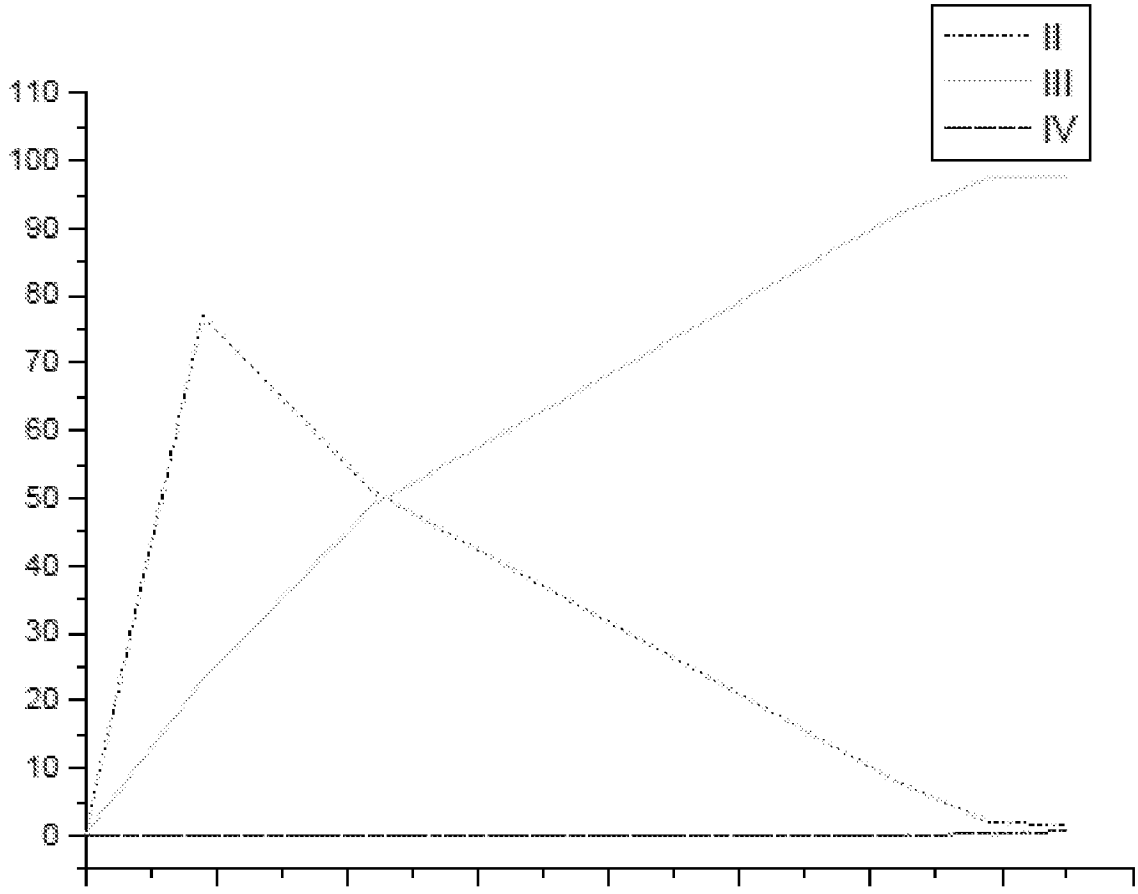


Figura 1