

METODO PER LA PRODUZIONE INDUSTRIALE DI 2-ALO-4,6-DIALCOSSI-1,3,5-TRIAZINE E LORO UTILIZZO IN PRESENZA DI AMMINE

DESCRIZIONE

Campo di applicazione dell'invenzione

La presente invenzione attiene al settore degli agenti attivanti di reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing, che intervengono nei processi di stabilizzazione di matrici collageniche, e per la

5 condensazione di polimeri naturali e sintetici.

In particolare, l'invenzione riguarda il procedimento di sintesi, realizzabile anche su scala industriale, delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, che agiscono

10 come agenti attivanti di reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing, e nei processi di stabilizzazione di matrici collageniche, e per la condensazione di polimeri, e le molteplici applicazioni

15 di detti reagenti in vari settori industriali, tra cui l'industria conciaria e della lavorazione della pelle.

Tecnica nota

Comunemente dalla reazione tra un'ammina, alcool, tioalcool ed un acido carbossilico "attivato", cioè

20 ottenuto mediante formazione di cloruri acilici, anidridi miste o esteri attivati, si producono ammidi, esteri e tioesteri. Tali reazioni sono alla base di processi di produzione di una vastissima gamma di prodotti nei settori più disparati, quali farmaceutici,

25 polimeri, imballaggi, alimenti, tessuti, ecc.

In particolare, le carbodiimidi sono reagenti organici ampiamente impiegati per la formazione di legami amidici, esterei, tioesterei, ecc., in quanto

sono in grado di reagire con gli acidi carbossilici formando una specie intermedia attiva, che in presenza di un'ammina, alcool o tioalcool, reagisce formando il legame desiderato [A. El-Faham, Chem. Rev., 2011, 111, 6557-6602]. Una delle carbodiimidi più frequentemente utilizzate è la dicicloesilcarbodiimide (DCC); tuttavia, durante la reazione, la DCC porta alla formazione di un co-prodotto tossico che deve essere accuratamente rimosso alla fine della reazione. Le reazioni in presenza di carbodiimidi sono prevalentemente svolte in solvente organico, poiché queste molecole non sono stabili in soluzione acquosa, ad eccezione dell'1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato (EDC). L'EDC, tuttavia, richiede l'uso combinato di quantità equimolari o superiori di N-idrossisuccinimide (NHS), che è poco stabile e deve essere conservata a bassa temperatura (circa -20 °C) ed è molto costosa. Attualmente, questo reagente è comunque uno dei più diffusamente impiegati per la produzione di poliaminoacidi e di altri derivati farmaceutici ad alto valore aggiunto, nonché per la reticolazione del collagene, per la ricostruzione di tendini, retine, produzione di idrogel, ecc. [US 8,691,279, US 2012/0009223 A1]

Nel settore delle biotecnologie le carbodiimidi (ad esempio EDC/NHS) sono ampiamente impiegate come alternativa alla glutaraldeide per la reticolazione del collagene grazie alla loro minor tossicità. Tuttavia, le proprietà dei materiali reticolati con l'impiego esclusivo di carbodiimidi, temperature di

gelatinizzazione (Tg) e le proprietà fisico-meccaniche sono nettamente inferiori.

Per ottenere matrici collageniche dalle caratteristiche paragonabili a quelle ottenute con la glutaraldeide, acilazidi e glicerolo [E. Khor, *Biomaterials*, 1997, 18, 95-105], le carbodiimmidi vengono solitamente impiegate in presenza di agenti reticolanti che rimangono permanentemente inglobati nel tessuto collagenico [X. Duan, *Biomaterials*, 2006, 27, 4608-4615].

È noto che i derivati delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, ed in particolare i loro sali di ammonio quaternari, rappresentano una valida alternativa alle carbodiimmidi e possono essere utilizzate, anche in ambiente acquoso, per la formazione di legami ammidici, esterei e tioesterei mediante reazione di cross-linking, grafting, curing, ecc. in fase omogenea e/o eterogenea [US 6,458,948 B1, Z.J. Kaminski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 16912-16920]. In un cospicuo numero di casi, questi reagenti sono più efficienti rispetto ad altri agenti di accoppiamento oggi noti, come DCC, EDC/NHS, PyBOP, HATU, HBTU, ecc. Un'alternativa, oggi poco impiegata, è di ricorrere all'uso dei sali di ammonio quaternario delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine ed in particolare del 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro (DMTMM) (l'unico commercialmente disponibile), per la stabilizzazione di matrici complesse ad uso medico, composte da collagene in combinazione con altre matrici naturali e/o sintetiche [EP1748985 B1, US 2008/0234254 A1, US 2011/118265 A1, US 8,119,592, WO 2010/056778A].

I sali d'ammonio quaternario delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine non danno problemi di tossicità nei prodotti finali poiché non vengono trattiene al loro interno e sono facilmente eliminabili al termine del trattamento/reazione; per queste ragioni la letteratura scientifica riguardante la DMTMM è in continua crescita in questi ultimi anni. Ad esempio, nella domanda di brevetto internazionale WO 2014/063102 viene riportato l'impiego della DMTMM per la preparazione di lubrificanti artificiali per cartilagine. I derivati delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine sono tuttavia molto sensibili al solvente e questo ne costituisce un limite d'impiego. Ad oggi la letteratura riguardante la sintesi di derivati 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazinici è piuttosto limitata e in tutti i casi richiede almeno due fasi: 1) sintesi del derivato triazinico dalla corrispondente 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina in presenza di un'ammina in un dato solvente, solitamente organico, 2) recupero e purificazione del prodotto prima dell'uso [US 6,458,948B1; US 2003/0153785A1; EU174962B1/2006; WO2007/051496A1; S. S.A. Raw, Tetrah. Lett., 2009, 50, 946-948]. Tuttavia tale protocollo, generalmente impiegato per la sintesi dei composti organici, chiamato anche "Protocollo del Prodotto Isolato" o PPI, ha un certo numero di criticità soprattutto da un punto di vista della produzione industriale, in quanto richiede reattori complessi, elevate quantità di solventi, complicati passaggi di purificazione, ecc., che inoltre riducono sensibilmente

la resa nel prodotto desiderato facendo aumentare i costi di esercizio e quindi di vendita.

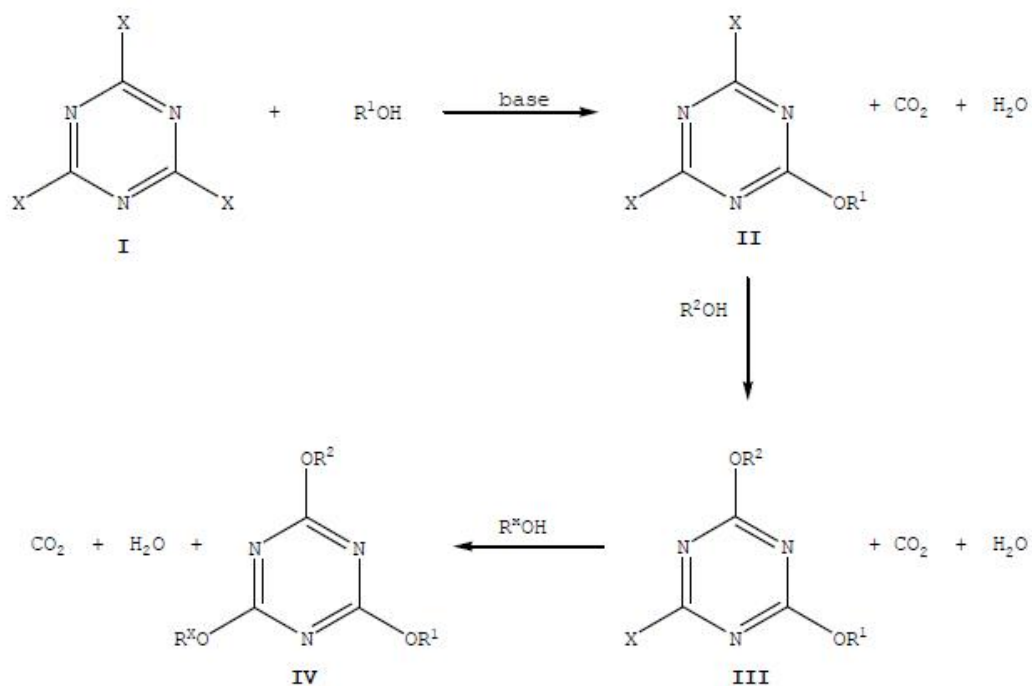
M. Kunishima et al. hanno studiato il meccanismo di reazione delle deidrocondensazioni in presenza dei sali di ammonio quaternari delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine [Chem. Eur. J. 2012, 18, 15856-15867]. Gli autori riportano alcuni esempi di reazioni condotte in CH_2Cl_2 , un solvente in cui i sali di ammonio quaternario delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine risultano altamente instabili dando rapida decomposizione. Per ovviare a questo problema gli autori riportano alcuni esempi di reazioni tra un acido carbossilico e un'ammina primaria, in presenza di CDMT e una ammina terziaria, ma probabilmente a causa del solvente impiegato (CH_2Cl_2) e dell'assenza di buffer, ausiliari, ecc. nella maggior parte dei casi ottengono come prodotto principale il prodotto di condensazione tra la triazina e l'ammina primaria anziché l'ammide desiderata. Attualmente, solo la 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (CDMT) e il 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro (DMTMM), sono disponibili in commercio, a prezzi molto elevati, a causa della mancanza di un adeguato processo su scala industriale per la loro produzione (Kg/d o Ton/d).

Nella recente letteratura sono stati descritti molti esempi applicativi che utilizzano la DMTMM ottenuta mediante PPI, ma che tuttavia faticano a trovare un impiego a livello industriale anche a causa delle problematiche legate all'impiego della DMTMM (elevati costi, scarsa disponibilità, instabilità nel tempo, ecc.) [US 2013/0123508 A1, EP 1992364 A1]. La

DMTMM è oltre 300 volte più costosa rispetto al costo medio di agenti attivanti equivalenti attualmente impiegati per la sintesi di polimeri, biomateriali, pelle. Inoltre, i sali di ammonio quaternario delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine sono generalmente instabili a temperatura ambiente per lunghi periodi [US 2003/0153785 A1] e possono essere soggetti a decomposizione parziale o totale se non adeguatamente spediti e stoccati. Per garantirne la conservazione, la DMTMM deve essere inviata e stoccata a -20 °C. Il costo della DMTMM è direttamente legato al costo e alla disponibilità della CDMT da cui viene sintetizzata. La letteratura relativa alla sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, riguarda principalmente la preparazione della CDMT. Uno degli aspetti fondamentali della sintesi della CDMT, così come delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine in generale, è il controllo del corso della reazione, al fine di minimizzare o eliminare completamente la formazione di prodotti secondari.

Attualmente l'unico protocollo per la sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine è descritto in US 2002/0123628, e si riferisce alla sintesi su scala di alcuni grammi effettuata con normale attrezzatura di laboratorio. La reazione viene generalmente condotta a partire da un cloruro cianurico in presenza di un alcool, prevalentemente metanolo, ed una base, preferibilmente NaHCO_3 ; durante la reazione si ha formazione di acqua e CO_2 . Nel documento US 2002/0123628 gli autori pongono come requisito fondamentale per ottenere buone selettività e rese in

2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine che la quantità di acqua presente all'inizio e alla fine della reazione sia sempre inferiore a 2,5 moli per mole di alogenuro cianurico (composto di formula I nello schema di reazione sotto riportato). Conseguentemente, poiché l'acqua è un sottoprodotto della reazione, per ottenere elevate rese in CDMT secondo il protocollo descritto sopra, si richiede che tutti i solventi siano distillati e anidrificati prima dell'uso e possibilmente che le reazioni vengano condotte in atmosfera inerte. Inoltre, sono richieste elevate quantità di alcool impiegato sia come reagente, che come solvente per ridurre la viscosità del sistema (rapporto alcol/I = 5-50 moli/moli). Al termine della reazione il prodotto deve essere recuperato per estrazione con acqua/solventi organici, anidrificato e il solvente organico evaporato. Nello schema sotto è riportata la sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, insieme ai prodotti secondari che possono formarsi durante la reazione.



in cui

R^x: R¹ o R² ; R¹ ed R² sono indipendentemente scelti tra: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -
 5 (CH₂)₃CH₃, e

X: Br⁻, Cl⁻.

Secondo Dudley [J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2986-2990] l'aggiunta di quantità variabili di acqua per la sintesi della CDMT migliora l'omogeneità del sistema
 10 (rapporto I/Base/H₂O/MeOH=1/2/2/8). Tuttavia, l'autore non analizza l'andamento della cinetica di formazione del composto di formula IV al variare della velocità di aggiunta dei reagenti. In base ai nostri studi è stato verificato che, se l'aggiunta del composto di formula
 15 di I è troppo veloce (esotermica) si formano percentuali variabili del composto di formula IV (da 5 a 25%) con conseguente maggiore consumo di metanolo. Quindi questa procedura richiede elevate quantità di metanolo con rese inferiori al 74%. J. Cronin [Synth.

Commun., 1996, 26, 3491-3494] nel suo lavoro riporta una metodologia impiegata esclusivamente per la sintesi della CDMT, che secondo l'autore può essere impiegata fino ad un massimo di 20 Kg. Tuttavia, nessun dettaglio
5 riguardo lo "scale up" è riportato, e di fatto, nelle nostre mani il protocollo di Cronin non è risultato riproducibile al di sopra di 50 g di CDMT, producendo miscele complesse contenenti composti di formula (II), (III) e (IV) in percentuali variabili.

10 Sommario dell'invenzione

Un primo scopo dell'invenzione è fornire un procedimento per la produzione di reagenti da impiegare nel processo di stabilizzazione di matrici collageniche e di condensazione di polimeri naturali e sintetici,
15 quali ad esempio, acido poliacrilico, polietilene, cellulosa, e/o cellulose modificate, polisaccaridi, amido e lignina, mediante reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing.

In particolare, l'invenzione fornisce un procedimento
20 per la produzione del principio attivo di uno dei reagenti che interviene nel processo di stabilizzazione delle matrici collageniche e la condensazione di polimeri, anch'esso oggetto dell'invenzione. Detto principio attivo secondo l'invenzione è una 2-alo-4,6-
25 dialcossi-1,3,5-triazina, che in presenza di ammine terziarie alifatiche lineari, ramificate, aromatiche, cicliche o eterocicliche attiva reazioni di condensazione, cross-linking, grafting e curing.

Oggetto dell'invenzione è anche il procedimento per la
30 sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine attuabile su scala industriale.

Ulteriore oggetto dell'invenzione è anche l'utilizzo di dette 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine e delle composizioni che le comprendono come agenti attivanti reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing.

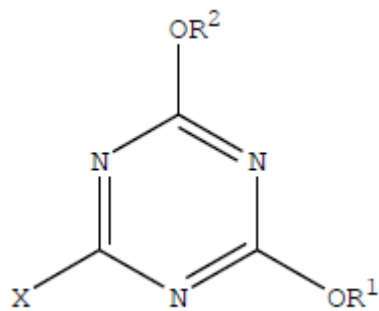
Rientra nello scopo della presente invenzione anche l'utilizzo delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine nei procedimenti per la concia del pellame, ove la loro applicazione risulta particolarmente vantaggiosa. In questa particolare forma di reazione l'invenzione prevede che la stabilizzazione del pellame sia realizzata mediante reazione con due reagenti, in successione o precedentemente miscelati, uno dei quali comprendente una o più 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, e l'altro reagente comprendente una o più ammine terziarie alchiliche lineari, ramificate, aromatiche, cicliche, eterocicliche.

Oggetto dell'invenzione è anche il cuoio ottenuto con detto procedimento, caratterizzato dal fatto di non contenere residui tossici prodotti dalla decomposizione degli agenti concianti utilizzati inglobati nella matrice

Descrizione dettagliata dell'invenzione

È stato trovato che composti di formula (III),

25



(III)

in cui R¹ ed R² sono indipendentemente scelti tra: -CH₃,
 -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃,

5 X: Cl⁻, Br⁻;

2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, sono in grado di
 agire come agenti attivanti di reazioni di
 condensazione, cross-linking, grafting, curing e nei
 processi di stabilizzazione di matrici collageniche, e
 10 di condensazione di polimeri naturali e sintetici,
 quali la cellulosa, e/o cellulose modificate,
 polisaccaridi, amido, lignina ecc..., ed il loro utilizzo
 è molto vantaggioso per la facilità di impiego, per la
 convenienza economica e la stabilità nel tempo di
 15 questi composti.

Così, attraverso uno specifico procedimento che li
 utilizza, oggetto dell'invenzione qui descritta, è
 possibile diminuire considerevolmente i costi generali
 rispetto ai procedimenti utilizzati allo stesso scopo
 20 nello stato della tecnica e ridurre l'impatto
 ambientale del processo, limitando la quantità di
 solventi, energia e tempo necessari per la loro
 preparazione ed attuazione.

Il procedimento di stabilizzazione di matrici
 25 collageniche e di condensazione di polimeri naturali e
 sintetici, oggetto della presente invenzione si pone

quindi come metodologia alternativa rispetto alla preparazione mediante PPI.

In particolare, il procedimento di stabilizzazione di matrici collageniche e di condensazione di polimeri
5 oggetto della presente invenzione è realizzato mediante la reazione di due reagenti, indicati ai fini della presente invenzione come primo reagente, o reagente 1, e secondo reagente, o reagente 2.

Secondo la presente invenzione il reagente 1 è una
10 composizione comprendente:

- a) almeno un composto di formula (III) (2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina)
- b) un buffer;
- c) un sale;
- 15d) un solvente.

Secondo la presente invenzione il reagente 2 è una composizione comprendente:

- a) una amina terziaria;
- b) un buffer;
- 20 c) un solvente;

Il reagente 2 può ulteriormente comprendere un additivo per il buffer.

Oggetto della presente invenzione sono quindi anche le composizioni dei due detti reagenti, reagente 1 e
25 reagente 2, essenziali per l'attuazione del procedimento secondo l'invenzione.

Il reagente 1 è una composizione comprendente quale principio attivo una o più 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e
30 1,0 M. La composizione che costituisce il reagente 1 comprende anche un buffer, preferibilmente un buffer di

Good, scelto nel gruppo di: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato. La composizione che costituisce il reagente 1 comprende una base o un sale di formula X^+Y^- , dove X^+ è Na^+ , K^+ , Ag^+ , e Y^- è: ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- , CO_3^{2-} , Cl^- , HCO_3^- .

La composizione che costituisce il reagente 1 comprende un solvente scelto nel gruppo di: eteri alifatici, alogenati, alcoli, chetoni, esteri, idrocarburi aromatici o alifatici, ammidi, carbonati, DMSO, acqua.

Il Reagente 2 è una composizione comprendente quale principio attivo una o più ammine terziarie, lineari, ramificate, cicliche, aromatiche, eterocicliche, e/o i loro sali quaternari, in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e 1,0 M. La composizione che costituisce il reagente 2 comprende anche un buffer, preferibilmente un buffer di Good, scelto nel gruppo di: HEPES, MOPS, TRIS, tri-Na-citrato, Tris-Cl, TAPS.

La composizione che costituisce il reagente 2 comprende un solvente scelto nel gruppo di: etere alifatico, alogenato, alcool, chetone, estere, idrocarburo aromatico o alifatico, ammido, carbonato, DMSO, acqua.

In alcune forme realizzative particolarmente preferite il reagente 2 può ulteriormente comprendere additivi per il buffer scelti nel gruppo di: NaCl, Na_2HPO_4 , NaOAc, KCl, SDS, glicina, acido borico, EDTA, NaN_3 .

Il procedimento di stabilizzazione delle matrici collageniche secondo l'invenzione trova applicazione in molteplici ambiti di grande interesse tecnologico ed industriale.

Ad oggi non esiste alcun protocollo che impieghi 2-alo-4,6-dialcossitriazine in presenza di ammine per la stabilizzazione di collagene. La Richiedente ha condotto prove sperimentali che dimostrano che il

5 procedimento oggetto dell'invenzione permette di reticolare collagene in polvere in acqua disperso in acqua aggiungendo uno dopo l'altro i due Reagenti 1 e 2 come riportato negli esempi presentati di seguito. Dai risultati della sperimentazione appare evidente che la

10 procedura impiegata per la reticolazione del collagene secondo l'invenzione condotta in presenza dei Reagenti 1 e 2, è notevolmente superiore a quella con PPI. In particolare, i Reagenti 1 e 2 hanno dimostrato di essere meglio performanti rispetto ad aldeidi,

15 glicerolo, reticolanti sintetici/naturali, carbodiimmidi, EDC/NHS, sali d'ammonio quaternari delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, oggi impiegati per la stabilizzazione del collagene nello stato della tecnica, ove solitamente la temperatura di

20 gelatinizzazione (Tg) non supera 80 °C. Questo risultato è particolarmente rilevante per la produzione di tessuti e materiali collagenici ad alta stabilità termica e conservazione nel tempo per uso medico e di biotecnologia (collagene, pelle, tessuti,

25 cornee, ecc.). In base ai risultati ottenuti per la reazione di reticolazione del collagene tra la fenetilamina e l'acido benzoico si può evidenziare che:

i) la procedura PPI ha dei limiti di applicazione in

30 quanto non tutti i sali di ammonio quaternari delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine possono essere

sintetizzati, isolati ed impiegati come agenti attivanti;

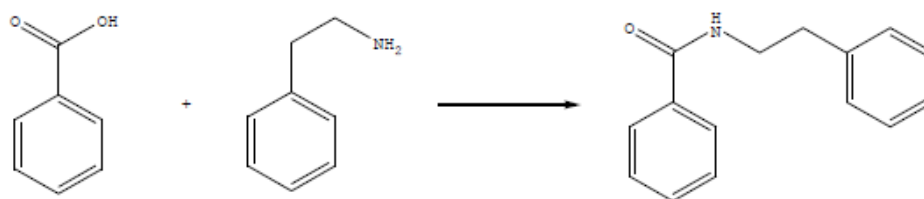
ii) i Reagenti 1 e 2 permettono di superare, nella maggior parte dei casi, queste difficoltà con l'impiego
5 della procedura riportata;

iii) in tutti i casi confrontabili le 1,3,5-triazine forniscono conversioni, prestazioni e caratteristiche uguali o superiori a quelle ottenute con il corrispondente PPI;

10 iv) il protocollo d'impiego dei Reagenti 1 e 2, può essere formulato in presenza di diverse ammine, e quindi, a seconda dell'applicazione, si può scegliere quella disponibile al prezzo di mercato più vantaggioso;

15 v) i Reagenti 1 e 2 non presentano problemi di attività legati alla natura del solvente, possono inoltre essere impiegati anche in solvente acquoso; vi) il protocollo qui riportato può essere "scaled up" senza sostanziali modifiche da grammi a Kg e oltre.

20 L'efficacia del procedimento secondo l'invenzione è stata inoltre verificata per la reazione di condensazione tra l'acido benzoico e la fenetilammina, riportata nello schema sotto, come possibile esempio, non limitativo, di condensazione tra un generico acido
25 e una generica ammina.



L'efficacia della procedura secondo l'invenzione è stata verificata inoltre in reazioni di condensazione condotte su collagene bovino in polvere, utilizzato come substrato standard per verificare l'attività dei reagenti di reazioni di cross-linking, grafting, condensazione e curing, fornendo dati riproducibili sul collagene in altre forme (liquido, idrolizzato, fibre, matrice solida, ecc.). È stato dimostrato che non è necessario l'impiego di agenti di cross-linking aggiuntivi quali formaldeide, glutaraldeide, glicerolo, ecc. I valori di Tg ottenuti si riferiscono alla stabilizzazione della matrice collagenica ottenuta per esclusiva reticolazione del collagene con se stesso per azione delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine in presenza di ammine e additivi vari.

È stato inoltre verificato (esempio 3) che il procedimento, se condotto in presenza di reagenti chirali, mantiene l'enantioselettività nei prodotti. Questa caratteristica è di fondamentale importanza per la sintesi di farmaci, fragranze, principi attivi ad alto valore aggiunto, ecc.

In una sua forma di realizzazione la presente invenzione fornisce un metodo per la stabilizzazione di matrici naturali, quali la cellulosa e/o le cellulose modificate. Per esempio, impiegando i Reagenti 1 e 2, come specificati nell'esempio 5 della sezione sperimentale, la carbossimetilcellulosa (CMC), comunemente impiegata per la produzione di idrogel biodegradabili [C. Demitri, International J. Polymer Science, 2013, 1-6] può essere trasformata in un materiale non solubile in acqua, biodegradabile e dalle

caratteristiche totalmente innovative. Da una matrice fortemente idrofilica si ottiene un materiale altamente idrofobico grazie all'elevato grado di reticolazione per reazione dei gruppi acidi ed alcolici presenti
5 nella CMC con formazione di gruppi esterei.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, descritta nell'esempio 6, l'impiego dei Reagenti 1 e 2 avviene per il grafting di polimeri naturali e di sintesi, per la formazione di poliammidi,
10 poliesteri e politioesteri (esempio 6). In tale forma di realizzazione la procedura rappresenta una valida alternativa per la produzione di poliammidi, poliesteri, ecc. In questo modo la preparazione dei polimeri anziché essere condotta in modo specifico per
15 ogni polimero, permette di sintetizzare un polimero di base aspecifico che grazie alla successiva derivatizzazione o grafting, assume specifiche caratteristiche. In questo modo quindi, a partire da una stessa matrice e con un unico passaggio, si può
20 ottenere una vasta gamma di prodotti polimerici noti e non.

In un'ulteriore forma di realizzazione particolarmente preferita il procedimento di stabilizzazione del collagene secondo l'invenzione trova applicazione nel
25 settore dell'industria conciaria e della lavorazione delle pelli degli animali, al fine di poterle conservare e successivamente sottoporre ad ulteriore lavorazione. Il procedimento permette di trattare la pelle in trippa ottenuta secondo le procedure
30 preliminari standard in un unico passaggio con i due reagenti di concia, identificati ai fini della presente

domanda rispettivamente come primo reagente, o reagente 1 e secondo reagente, o reagente 2, precedentemente descritti, ove per entrambi i reagenti il solvente è acqua, ottenendo un derivato colla genico ad alta
5 stabilità termica ($T_g \geq 80^\circ\text{C}$) come dimostrato negli esempi 10 e seguenti.

I due reagenti in soluzione acquosa sono essenziali per l'attuazione del procedimento conciario secondo l'invenzione.

10 Il procedimento per la concia della pelle secondo la presente invenzione è idoneo ad ottenere cuoio dalla pelle dei comuni animali da macello, come bovini, ovini, caprini, equini. Il procedimento è totalmente innovativo e di estrema semplicità d'impiego, inoltre
15 fornisce temperature di gelatinizzazione (T_g), anche superiori ai 100°C , mai ottenute in precedenza con sistemi alternativi dello stato della tecnica.

Il procedimento secondo l'invenzione prevede il trattamento della pelle in trippa, cioè la pelle
20 scarnata, depilata e pronta per la concia, secondo quanto previsto dalle procedure standard impiegate anche per la preparazione della pelle che deve essere conciata con sali di cromo (III).

La pelle in trippa viene quindi sospesa in acqua.

25 I reagenti 1 e 2, come definiti in precedenza, vengono aggiunti nel bagno in acqua contenente la pelle in concentrazione variabile compresa tra il 3 ed il 22% in peso rispetto al peso della pelle in trippa posta a reagire.

30 I Reagenti 1 e 2 possono essere aggiunti al bagno contemporaneamente, o in successione, nell'ordine prima

il reagente 1 e poi a seguire il reagente 2. Per ottenere Tg elevate, è preferibile che l'aggiunta dei due reagenti avvenga in due stadi successivi. Alternativamente, i due reagenti possono essere
5 premiscelati in un omogeneizzatore/reattore dotato di agitazione e controllo della temperatura ($10^{\circ}\text{C} < T < 45^{\circ}\text{C}$), e quindi impiegati per la concia.

In presenza dei Reagenti 1 e 2, il pH dell'ambiente di concia non richiede pre-acidificazione né
10 neutralizzazione, poiché il trattamento raggiunge la sua massima efficacia in un intervallo di valori di pH compresi tra 5,5 e 8,5. Pertanto, i campioni di pelle sottoposti alla procedura di concia secondo la presente
15 invenzione non devono essere sottoposti alla preventiva fase di piclaggio, cioè la fase preparatoria alla concia al cromo, che si effettua trattando le pelli con una soluzione di sale e di acido, più frequentemente acido formico e acido solforico, né alla successiva
20 basifica.

Al termine della fase di concia condotta in presenza di 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine e ammine, il bottale o reattore impiegato viene scaricato del bagno esausto, lavato con 150-200% in peso d'acqua e le pelli così
25 ottenute inviate alle successive fasi di lavorazione.

Pertanto, il procedimento di concia del pellame condotto con i reagenti 1 e 2 della presente invenzione comprende le fasi di:

- a) sospensione in acqua della pelle in trippa in un reattore;
- 30 b) aggiunta dei due reagenti per la concia in acqua in concentrazione variabile compresa tra il 3 e

il 22% in peso rispetto al peso della pelle in trippa
posta a reagire;

c) rimozione del bagno esausto dal reattore e
lavaggio del reattore con acqua.

5 Inoltre, la pelle ottenuta con il procedimento secondo
l'invenzione è idonea per essere sottoposta alle
successive lavorazioni, come neutralizzazione,
riconcia, ingrasso, tintura, ecc.

La procedura qui descritta risulta essere totalmente
10 metal free, cioè è ottenuta senza l'impiego di alcun
metallo quale ad esempio cromo, alluminio, ferro,
zirconio, sali di titanio ecc., e non presenta alcuna
contaminazione da formaldeide o fenolo, perché non
utilizza in alcun modo questi reagenti, o i loro
15 derivati. Inoltre, utilizzando le 2-alo-4,6-dialcossi-
1,3,5-triazine non è richiesto il trattamento acido
delle pelli prima del processo di concia, permettendo
così di omettere anche il successivo passaggio di
basifica; in questo modo il procedimento di concia è
20 realizzato in un unico passaggio.

Gli agenti concianti utilizzati nel procedimento
secondo l'invenzione, derivati dalle 2-alo-4,6-
dialcossi-1,3,5-triazine in presenza di ammine, e
buffer, come da formulazione dei Reagenti 1 e 2, non
25 sono assimilabili ai tannini sintetici, dal momento che
non vengono trattiene all'interno della matrice, ma
agiscono esclusivamente come attivatori di
reticolazione, conciando in questo modo la pelle.
L'impiego dei derivati triazinici secondo l'invenzione
30 permette di ottenere Tg elevate in 1-4 ore; tuttavia,
il trattamento può, per qualsiasi tipo di esigenza

particolare, essere protratto anche per tempi più lunghi senza alterare in alcun modo la qualità del prodotto finito. Tale caratteristica tecnica rappresenta un vantaggio rispetto ai classici processi di concia al cromo, la cui durata complessiva varia, a seconda del tipo di pelle trattata, fino a un massimo di 20-24 ore.

Il procedimento della presente invenzione che impiega come Reagente 2 un formulato contenente una miscela di due o più ammine, permette di ottenere un agente reticolante avente azione controllata, modulabile al fine di ottenere cuoio con diverse caratteristiche.

L'efficacia del procedimento che utilizza i reagenti 1 e 2 oggetto dell'invenzione, è stata dimostrata mediante specifiche prove di reticolazione o di concia sono state condotte con i reagenti su campioni di collagene bovino in polvere. La sperimentazione con tale substrato fornisce dati riproducibili dell'efficacia dei due reagenti e del relativo procedimento sul collagene solido, cioè sulla pelle. In tutti i casi le Tg ottenute con i campioni in pelle sono analoghe a quelle ottenute con il collagene in polvere e comunque comprese tra 71 e 105 °C.

L'efficacia dei Reagenti 1 e 2, formulati secondo quanto sopra, è stata verificata anche su campioni di pelle bovina precedentemente rinverdata, depilata, decalcinata, macerata e scarnata (pelle in trippa) secondo procedure standard impiegate per la preparazione di pelle conciata con sali di cromo (III)

La metodologia riportata nella presente invenzione è esente da problemi dovuti alla presenza di sostanze

dannose per la salute nel prodotto finito poiché è noto che le 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine non rimangono inglobate nella matrice e/o reagenti impiegati e vengono eliminate durante i lavaggi al termine della
5 reazione. Pertanto costituisce oggetto dell'invenzione anche il cuoio ottenibile con il procedimento dell'invenzione caratterizzato dal fatto di essere privo di contaminanti e sostanze dannose prodotte ed accumulate nella matrice durante il procedimento di
10 concia.

L'efficacia del procedimento secondo l'invenzione è ampiamente dimostrata negli esempi riportati nella sezione sperimentale di questa descrizione (esempi 13-
23. I dati sperimentali hanno dimostrato che
15 utilizzando diverse forme realizzative del Reagente 1 e del Reagente 2, secondo l'invenzione, sono state ottenute Tg fino a 105 °C, con ottima tingibilità dovuti al colore perfettamente bianco che caratterizza tutti i campioni di pelle trattati con questi derivati
20 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazinici.

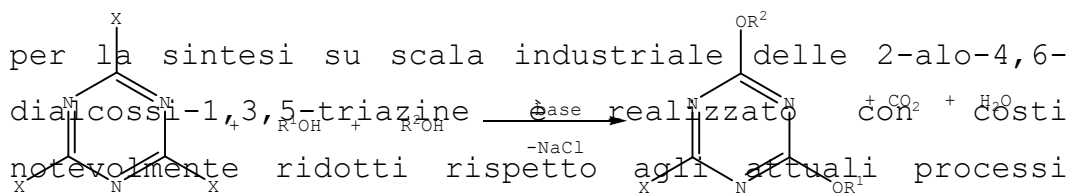
Dalla presente descrizione appare dunque evidente che rientra nello scopo dell'invenzione anche l'uso delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine e delle composizioni che lo comprendono come agenti attivanti di reazioni di
25 cross-linking, grafting, curing e condensazione, in particolar nei processi di stabilizzazione collagenica e di condensazione di polimeri naturali e sintetici, quali ad esempio acido poliacrilico, polietilene, cellulosa, e/o cellulose modificate, polisaccaridi,
30 amido e lignina.

Costituisce parte integrante della presente invenzione anche il procedimento di produzione delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine che agiscono come agenti attivanti nelle reazioni di cross-linking, grafting, curing e condensazione dei processi di stabilizzazione di matrici naturali quali la cellulosa, e/o cellulose modificate e le matrici collageniche secondo l'invenzione descritta in precedenza.

Ulteriore oggetto dell'invenzione è il procedimento per la produzione delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, attuato su scala industriale, in scala dei Kg o ton e l'ottimizzazione per il recupero o "work up" dei 2 prodotti. Ad oggi non è stato descritto alcun processo batch, o semi-batch, per la produzione di questi composti.

Lo "scale up" del processo di produzione è una pratica fondamentale per valutare e risolvere le problematiche legate al passaggio dalla produzione di pochi grammi (scala di laboratorio), alla produzione di Kg o ton (scala industriale).

È stato dimostrato che nel processo di produzione delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine, controllando la velocità di aggiunta dei reagenti e la temperatura di reazione è possibile ottimizzare il procedimento in maniera considerevole, ciò permette di evitare l'impiego di solventi anidri e di operare in atmosfera inerte, ecc. Inoltre, controllando tali parametri si ottiene un prodotto ad elevato grado di purezza, per semplice lavaggio con acqua, senza l'impiego di solventi organici, e/o altre tecniche di purificazione come la ricristallizzazione. Pertanto, detto processo



5 di sintesi e di recupero del prodotto in Kg/d o Ton/d.

X: Br^- , Cl^-
 R^1 , R^2 : CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, n-Bu, etc.
 R^x : R^1 or R^2

Il procedimento per la sintesi di 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5 triazine di formula (III) secondo l'invenzione,
 10 comprende le fasi di:

- reazione di sostituzione tra alogenuro cianidrico di formula (I) ed alcool alifatico lineare o ramificato, in fase unica, in presenza di una base;
- quencing della reazione mediante aggiunta di acqua
 15 e mescolamento;
- filtrazione;
- essiccazione.

Il procedimento prevede quindi una reazione di sostituzione tra un alogenuro cianurico (Cl^- , F^- , Br^-)
 20 di formula (I) ed un alcool alifatico lineare o ramificato in presenza di una base ad una temperatura variabile tra 45 °C e 130 °C per una durata di 5-48 ora a seconda dell'alcool impiegato.

La quantità di acqua aggiunta è importante poiché
 25 influenza: i) l'omogeneità della miscela di reazione; ii) il controllo del riscaldamento. Secondo i nostri risultati, la sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine va preferibilmente effettuata in presenza di 0-7 moli di acqua per mole di (I), acqua che di fatto
 30 favorisce l'omogeneità della miscela di reazione fornendo selettività e purezza elevata nel composto di

formula (III). La presenza di acqua consente di ridurre le quantità di alcool impiegate tale che, per 1 mole del composto di formula (I) sono sufficienti quantità moderate di alcool compresa tra 1-5 equivalenti.

5 La reazione può essere condotta in presenza di un qualsiasi alcool alifatico lineare o ramificato, ad esempio R^1 , R^2 : CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, ed in cui R^1 può essere uguale o diverso ad R^2 , di qualsiasi grado di purezza disponibile in
10 commercio senza ulteriore purificazione (quantità variabile d'acqua 0,03-0,5%) e senza alcuna influenza sulla selettività o la resa nella triazina desiderata. La base può essere un qualsiasi carbonato, preferibilmente si utilizza il $NaHCO_3$. Solitamente per
15 la sintesi delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine il rapporto tra i reagenti (composto di formula (I), base, acqua e solvente) è fissato in modo molto preciso. Secondo l'invenzione è possibile impiegare rapporti tra i reagenti: composto di formula I/base/acqua/solvente
20 compresi tra 1/1/0/4 e 1/5/7/12 ottenendo, in tutti i casi, composti di formula (III) con rese e purezze superiori al 90%, garantendo un'ulteriore versatilità e riduzione dei margini d'errore per la sua applicazione a livello industriale.

25 È di fondamentale importanza che l'aggiunta dei reagenti sia effettuata ad una certa velocità, con un buon controllo della temperatura e della agitazione, in modo da evitare la formazione di prodotti ed intermedi non desiderati, cioè i composti di formula (II) e (IV)
30 che normalmente si formano nel procedimento dello stato della tecnica nota [Dudley, 1951]. Questo è stato

ottenuto utilizzando dosatori a coclea ed indicatori per il controllo della temperatura. Quando l'aggiunta del composto di formula (I) è terminata la temperatura di reazione torna gradualmente a temperatura ambiente. 5 Questo deve essere evitato in quanto il riscaldamento insufficiente dopo l'aggiunta arresta la reazione con formazione di elevate percentuali di prodotti aspecifici.

Normalmente la reazione viene condotta a temperature 10 comprese tra 45 e 130 °C, a seconda dell'alcool impiegato. In base al protocollo qui descritto è stata monitorata nel tempo mediante GLC la formazione dei prodotti di reazione aspecifici, rispettivamente i composti di formula (II), (III) e (IV) del procedimento 15 dello stato della tecnica di Dudley, per le diverse 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5,-triazine sintetizzate e, a titolo esemplificativo, i dati per la sintesi di CDMT sono plottati nel grafico di figura 1.

I reagenti sono aggiunti nel reattore in cui avviene la 20 reazione in un ordine specifico: dapprima 1-5 eq. di base vengono introdotti nel reattore insieme a 1-5 eq. di ROH (metanolo, etanolo, isopropanolo, butanolo, ecc) e 0-7 eq. di acqua. Sotto vigorosa agitazione, 1 eq. Del composto di formula (I) è aggiunto in un intervallo 25 di 0,5-3 ore e, terminata l'aggiunta di I, la miscela viene riscaldata sotto agitazione a 45-130 °C per 5-48 ore. La quantità di acqua riduce la viscosità della miscela di reazione, tuttavia, il sistema è eterogeneo, per cui è necessario disporre di un sistema di 30 agitazione adeguato in grado di mescolare una sospensione di viscosità variabile da bassa a media.

Dopo 5-48 ore la miscela di reazione viene fermata aggiungendo 1-5 volumi di acqua e successivamente mescolata per 0-480 minuti. La sospensione viene trasferita in un dispositivo filtrante, o filtro Nutsche, separata dalla soluzione ed asciugata. Il procedimento secondo l'invenzione permette di recuperare 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine con una resa superiore al 90% e una purezza del 92-97% (3-8% di acqua). Dopo la reazione, il reattore viene pulito ed è pronto per un altro lotto di reagenti.

In una forma di realizzazione particolarmente preferita dell'invenzione volta ad ottenere quantità di prodotto nell'ordine superiore al Kg, la reazione viene condotta in un reattore batch con fondo ellissoidale, di adeguata capacità, dotato di un sistema per l'aggiunta dei reagenti. La reazione tra il composto di formula (I) e un alcool, in presenza di una base, è inizialmente una reazione esotermica con sviluppo di CO₂. Il calore sviluppato consente alla reazione di procedere per la durata delle aggiunte; la temperatura deve essere efficacemente controllata in modo che all'interno del reattore sia $10\text{ }^{\circ}\text{C} < T < 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Questo avviene tramite il controllo della temperatura impiegando reattori con un sistema di raffreddamento esterno/interno. Per determinare le dimensioni del reattore anche la quantità di acqua impiegata per fermare la reazione e purificare i prodotti deve essere presa in considerazione. Per questo motivo, il volume totale interno deve essere almeno 1,5-2,0 volte più grande del volume totale dei reagenti. Ad esempio, per

una produzione di 10 Kg, le dimensioni del reattore devono essere comprese tra 0,2 e 1 m³.

I reattori selezionati sono normali recipienti a pressione, rinforzati e rivestiti in acciaio.

5 Particolari rivestimenti ad alta resistenza alla corrosione possono essere utilizzati quando necessario.

I reattori impiegati hanno un sistema a serpentina esterna e/o interna con opportune proprietà di scambio termico per riscaldare o raffreddare la reazione e

10 condensare i vapori di solvente, con eventuale riciclo dei vapori condensati. I reattori inoltre devono avere

un agitatore a pala, ingressi ed uscite che collegano ad altre attrezzature, rilevatori di temperatura,

pressione, pH e viscosità, 21 loop di bypass per la

15 raccolta di campioni per il monitoraggio della reazione nel tempo (GLC).

I prodotti sono recuperati e isolati mediante lavaggio, seguito da filtrazione ed essiccazione. Tipicamente, i

prodotti sono presenti nella miscela di reazione come

20 solidi sospesi. Dopo raffreddamento e purificazione o

"work up", la miscela di reazione viene trasferita in un dispositivo filtrante o filtro Nutsche per

l'essiccazione e il recupero del prodotto. Il volume del recipiente filtrante può essere configurato per

25 accogliere un intero carico dal reattore. Il flusso principale della reazione, contenente il solvente, può

essere raccolto separatamente dal solvente di purificazione (acqua) e riciclato nel reattore batch

(altro alcool fresco è aggiunto per ottenere la
30 stechiometria richiesta).

Poter disporre di un reagente a tossicità bassa, o nulla, che sia in grado di reticolare il collagene fornendo matrici altamente stabili, ovvero aventi una elevata stabilità alla temperatura (Tg) e quindi una elevata resistenza alla degradazione nel tempo, costituisce un importante risultato per svariati settori farmaceutici, biomedici, ecc.

Parte sperimentale

L'invenzione verrà ora descritta nel seguito a titolo illustrativo, ma non limitativo, con particolare riferimento ad alcuni esempi.

Negli esempi di seguito riportati a scopo illustrativo, ma non limitativo, i Reagenti 1 e 2 secondo l'invenzione vengono identificati e rappresentati con la sigla AaBbCcDdEe e FfGgHhEe, in cui a,b,c,d,.. = 0,1,2,3,4,...n.

In particolare, per il Reagente 1:

A: identifica la o le 2,3-diacossi-1,3,5-triazine, per esempio: A₁: 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina; A₂: 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina; A₃: 2-cloro-4-metil-6-etil-1,3,5-triazina, ecc.

B: identifica il buffer, preferibilmente un buffer di Good, e per esempio: B₁: MES, B₂: ACES, B₃: BES, B₄: POPSO, B₅: TRIS, B₆: HEPPSO, B₇: TAPS, B₈: Tris-NaCitrato.

C: identifica il catione di un sale inorganico X⁺, e per esempio: C₁: Na⁺, C₂: K⁺, C₃: Ag⁺.

D: identifica l'anione di un sale inorganico Y⁻, e per esempio: D₁: ClO₄⁻, D₂: BF₄⁻, D₃: Cl⁻, ecc. E: identifica il solvente, e per esempio: E₁ etere

alifatico, E₂: alcool, E₃: acqua, E₄: acetone, E₅: THF, ecc.

Per il Reagente 2:

F: identifica l'ammina alifatica, lineare, 5
ramificata, ciclica, aromatica, eterociclica, e/o i
suoi sali quaternari, per esempio: F₁: TMA
(trimetilammina), F₂: TEA (triethylammina), F₃: DEMA
(diethylmetilammina), F₄: NMM (N-metilmorfolina); F₅:
NEM (N-etilmorfolina), F₆: MPD (metilpirrolidina), F₇:
10 MP (metilpiperidina), ecc.

G: indica il buffer, preferibilmente un buffer di
Good, per esempio G₁: BES, G₂: MOPS, G₃: TRIS, G₄:
POPSO, G₅: TAPS, G₆: Tris-NaCittrato, ecc.

H: indica gli additivi per buffer, per esempio H₁:
15 NaCl, H₂: Na₂HPO₄, H₃: NaOAc, H₄: KCl, H₅: SDS, ecc.

E: identifica il solvente, e per esempio: E₁
etere alifatico, E₂: alcool, E₃: acqua, E₄: acetone, E₅:
THF, ecc.

Tutte le analisi qui riportate sono state eseguite con
20 un gascromatografo Agilent Technologies 6850,
utilizzando un rivelatore a ionizzazione di fiamma,
equipaggiato con una colonna capillare HP5
(metilfenilsiliconica al 5%; condizioni di analisi: 50
°C per 4 minuti, quindi 20 °C/min. fino a 250°C). Gli
25 spettri ¹H, ¹³C NMR sono stati registrati con uno
spettrometro Bruker Avance 300 operante a 300,11 MHz
per lo spettro protonico e a 75,03 MHz per lo spettro
del carbonio. Gli spettri FT-IR (pastiglia di KBr) sono
stati eseguiti con uno spettrofotometro Perkin Elmer
30 "Spectrum One". Le analisi DSC sono state determinate
con DSC Netzsch STA 409 PC. Punto di fusione Buchi 535.

Gli eccessi enantiomerici sono misurati mediante HPLC chirale usando una CHIRALCEL OD-H (250 mm x 4.6 mm) con un Agilent 1100 HPLC dotato di UV detector a 254 nm.

Esempio 1. Condensazione tra acido benzoico e fenetilammina (prova 2 della tabella 1) mediante procedura che utilizza Reagente 1 (A₁B₁C₂D₃E₃) e Reagente 2 (F₆G₂H₂E₃)

In un pallone munito di agitazione magnetica si sciolgono 293,1 mg (2,4 mmoli) di acido benzoico in 15 mL di metanolo. Alla soluzione si aggiungono 300 µL (2,4 mmoli) 2 di fenetilammina, 2,4 mL del Reagente 1. Infine, si aggiungono 2,4 mL del Reagente 2. Dopo 2h viene effettuato un prelievo per monitorare la conversione che risulta essere del 60%; quindi il solvente viene evaporato mediante evaporatore rotante. Il residuo solido viene disciolto in etere dietilico (30 mL), quindi successivamente lavato con una soluzione satura di Na₂CO₃, acqua, una soluzione 1N di HCl, una soluzione satura di NaCl, anidrificato con MgSO₄ e filtrato. La soluzione viene tirata a secco per ottenere il prodotto sottoforma di un solido bianco (450,6 mg, 2 mmoli, resa 83%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H: 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ_C:. 167.43, 138.86, 134.60, 131.33, 128.75, 128.65, 128.43, 126.76, 126.52, 41.10, 35.67.

Formulazione Reagente 1 (A₁B₁C₂D₃E₃): soluzione 1,0 M di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina, e da (% in peso): 10% di MES, 0.5% di KCl, acqua.

Formulazione Reagente 2 ($F_6G_2H_2E_3$): soluzione 1,0 M di MPD, 0,5-0,8% di MOPS, 0,5-1,5% Na_2HPO_4 , acqua. Esempio 1 comparativo. Reazione di condensazione tra acido benzoico e fenetilammina (prova 1 della tabella 1) con DMT-MPD con metodo PPI.

Sintesi di DMT-MPD

In un pallone munito di agitazione magnetica si introducono 500 mg (2,85 mmoli) di CDMT sciolti in 10 mL di THF a cui si aggiungono goccia a goccia 300 μ L (2,85 mmoli) di MPD. Dopo 10 minuti si ottiene un precipitato bianco che viene recuperato per filtrazione. L'analisi NMR, in diversi solventi, ha evidenziato che il prodotto non è stabile in soluzione perciò non è stato possibile eseguire il coupling con questo reagente.

Tabella 1. Reazione di coupling tra acido benzoico e fenetilammina in presenza di sali d'ammonio quaternari triazinici ottenuti con PPI o con procedimento che utilizza Reagente 1 e Reagente 2

| Prova | Attivatore | t (h) | Conv. (%) ^(a) |
|-------|--------------------------------|-------|--------------------------|
| 1 | DMT-MPD ^(b) | - | - |
| 2 | $A_1B_1C_2D_3E_3/F_6G_2H_2E_3$ | 1 h | 60 |
| 3 | DET-EM ^(b) | - | - |
| 4 | $A_2B_2C_2D_1E_1/F_5G_4H_1E_1$ | 24 h | 60 |
| 5 | DET-TMA ^(b) | - | - |
| 6 | $A_2B_2C_2D_1E_3/F_1G_4H_1E_3$ | 1 h | 100 |
| 7 | DMT-MP | 2 h | 81 |
| 8 | $A_1B_3C_2D_1E_4/F_7G_4H_1E_4$ | 2 h | 90 |
| 9 | DET-TMA | 2 h | 98 |
| 10 | $A_1B_1C_2D_2E_5/F_1G_4H_1E_5$ | 2 h | 100 |
| 11 | DET-MM ^(b) | - | - |

| | | | |
|----|---|------|-----|
| 12 | A ₂ B ₂ C ₂ D ₁ E ₃ /F ₄ G ₃ H ₁ E ₃ | 2 h | 70 |
| 13 | DMT-MM ^(c) | 2 h | 96 |
| 14 | A ₁ B ₄ C ₂ D ₂ E ₅ /F ₄ G ₃ H ₁ E ₅ | 2 h | 100 |
| 15 | DET-EM | 24 h | 76 |
| 16 | A ₁ B ₀ C ₂ D ₂ E ₄ /F ₅ G ₄ H ₁ E ₄ | 24 h | 82 |

Condizioni di reazione: acido benzoico (1 eq), fenetilammina (1 eq), agente condensante (1 eq).

(a) Conversione calcolata mediante GLC con 156 mg (1 mmoli) di n-undecano come standard interno.

5 (b) Non è stato possibile isolare il sale d'ammonio quaternario secondo PPI.

(c) Commercialmente disponibile.

Esempio 2 prova comparativa. Condensazione tra acido benzoico e fenetilammina (prova 7 della tabella 1)

10 mediante PPI

In un pallone munito di agitazione magnetica si sciolgono 293,1 mg (2,4 mmoli) di acido benzoico in 15 mL di metanolo. Alla soluzione si aggiungono 300µL (2,4 mmoli) di fenetilammina e 692 mg (2,4 mmoli) di DMT-MP
15 ottenuto con PPI. Dopo 2 ore viene effettuato un prelievo per monitorare la conversione che risulta essere dell'81%; quindi il solvente viene evaporato mediante evaporatore rotante. Il residuo solido viene disciolto in etere dietilico (30 mL), quindi
20 successivamente lavato con una soluzione satura di Na₂CO₃, acqua, una soluzione 1N di HCl, una soluzione satura di NaCl e quindi anidrificato in MgSO₄ e filtrato. La soluzione viene tirata a secco per ottenere il prodotto come solido bianco (405,5 mg, 1,8
25 mmoli, resa 75%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H: 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ_C: 167.43,
138.86, 134.60, 131.33, 128.75, 128.65, 128.43, 126.76,
5 126.52, 41.10, 35.67.

Esempio 3. Produzione di ammidi chirali con
procedimento che utilizza Reagente 1 (A₂B₃C₁D₁E₃) e
Reagente 2 (F₄G₃H₁E₃)

In un pallone munito di agitazione magnetica si
10 sciolgono 200 mg (0,51 mmoli) di acido 2-metil-3-p-
anisilpropanoico in 15 mL di metanolo. Alla soluzione
si aggiungono 55µL (0,6 mmoli) di anilina, 0,5 mL di
Reagente 1 ed, infine, 0,5 mL di Reagente 2. Dopo 24
ore il solvente viene evaporato mediante evaporatore
15 rotante. Il residuo solido viene sciolto in etere
etilico (30 mL), quindi lavato successivamente con una
soluzione satura di Na₂CO₃, acqua, una soluzione 1N di
HCl, una soluzione satura di NaCl e quindi anidrificato
con MgSO₄ e filtrato. La soluzione è stata quindi
20 tirata a secco per ottenere il prodotto sotto forma di
liquido giallo con resa del 75% (101 mg, 0,375 mmoli).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H: 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),
25 2.70-2.56 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 1H), 1.19 (d, 3H); ¹³C
NMR (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ_C: 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%, CHIRACEL OD-H
column, *n*-esano/isopropanolo 92/8, 0.8 mL/min, t_R =
30 17.15 min (minore) e t_R = 21.2 min (maggiore).

Formulazione Reagente 1 ($A_2B_3C_1D_1E_3$): soluzione 1,0 M di 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina, e dalle seguenti percentuali in peso di: 0-6% di BES, 0,5% di $NaClO_4$, acqua.

5 Formulazione Reagente 2 ($F_4G_3H_1E_3$): soluzione 0,5 M di NMM 0.1-0.8% di Tris, 0.5-2.5% $NaCl$, acqua.

Esempio 4. Funzionalizzazione con anilina di poliacidoacrilico mediante procedimento che utilizza Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$)

10 In un pallone munito di agitazione magnetica si sciolgono 60 mg ($1,3 \times 10^{-4}$ mmoli) di PAA (PM = 450000) e 190 μL (2,1 mmoli) di anilina in 35 mL di metanolo. Alla soluzione si aggiungono quindi 2,1 mL di Reagente 1 e 2,1 mL di Reagente 2. La soluzione viene lasciata
15 sotto agitazione per 24 ore ed in seguito il solido viene filtrato, lavato, essiccato ed analizzato mediante 1H NMR.

Formulazione Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$): soluzione 0,7 M di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina, e di (% in peso):
20 0-6% di POPSO, 0,5-1,0% di $KClO_4$, acqua. Formulazione Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$): soluzione 0,7 M di NMM, 0,1-5% di Tris NaCitrato, 0,7-2,3% di Na_2HPO_4 , acqua.

Esempio 5. Reticolazione di CMC mediante procedimento che utilizza Reagente 1 ($A_1B_4C_2D_1E_3$) e Reagente 2 ($F_4G_6H_2E_3$)

25 In un pallone munito di agitazione magnetica si sciolgono 279 mg di CMC (carbossimetilcellulosa con grado di carbossilazione 0.7) in 25 mL di acqua. Alla soluzione si aggiungono quindi 3 mL di Reagente 1 e 3
30 mL di Reagente 2. La soluzione viene lasciata sotto agitazione per 24 ore, quindi la fase acquosa viene

evaporata mediante pompa ad alto vuoto. Il solido ottenuto viene lavato con acqua e caratterizzato mediante FT-IR.

FT-IR: 3200, 1750-1735, 1602, 1020 cm^{-1}

- 5 Formulazione Reagente 1 ($\text{A}_1\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$): soluzione 0,5 M di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina, e di (% in peso): 0-6% di POPSO, 0,5-1,0% di KClO_4 , acqua. Formulazione Reagente 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$): soluzione 0,5 M di NMM, 0,1-5% di Tris NaCitrato, 0,7-2,3% di Na_2HPO_4 , acqua.

- 10 Esempio 6. Funzionalizzazione con metanolo di poliacidoacrilico mediante procedimento che utilizza Reagente 1 ($\text{A}_2\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$) e Reagente 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$)

In un pallone munito di agitazione magnetica si sciolgono 1,65 g ($3,8 \times 10^{-2}$ mmoli) di una soluzione
15 acquosa al 35% di sale sodico di acido poliacrilico (PAANa, PM = 15000) e 2 mL di metanolo in 60 mL di acqua. Alla soluzione si aggiungono quindi 5 mL di Reagente 1 e 5 mL di Reagente 2. La soluzione viene lasciata sotto agitazione per 24 ore, lavata con etere
20 etilico. La fase acquosa viene concentrata mediante pompa ad alto vuoto ed il solido ottenuto viene analizzato mediante ^1H NMR.

^1H NMR (D_2O , 300 MHz, ppm) δ_{H} : 2.94 (s, 0.48H), 2.47 (br s, 1H), 1.66 (m, 2H).

- 25 Formulazione Reagente 1 ($\text{A}_2\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$): soluzione 0,2 M di 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina, e di (% in peso): 0-6% di POPSO, 0,5-1,0% di KClO_4 , acqua. Formulazione Reagente 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$): soluzione 0,2 M di NMM, 0,1-5% di Tris NaCitrato, 0,7-2,3% di Na_2HPO_4 , acqua.

- 30 Esempio 7. Procedura generale per la sintesi di 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine

In un reattore come precedentemente descritto, si introducono mediante dosatore a coclea e/o da liquidi, 1- 5 eq. di base, 4-12 eq. di ROH (metanolo, etanolo, isopropanolo, butanolo, ecc) e 0-7 eq. di acqua. Sotto
5 agitazione 1 eq. di alogenuro cianurico viene aggiunto attraverso un dosatore a coclea (tempo delle aggiunte 0,5-3 ore) e poi la miscela viene riscaldata a 45-130 °C per 5-48 ore. Al termine della reazione il "work up" viene effettuato aggiungendo 1-5 volumi di acqua e
10 successivamente mescolato per 0-480 minuti. La sospensione viene filtrata, il prodotto raccolto ed essiccato sotto vuoto. Le 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine vengono recuperate con una resa dell'85-90% ed una purezza del 92-97% (3-8% di acqua). Questo
15 procedimento è stato impiegato fino a 150 Kg di 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine. Per produzioni maggiori si consiglia di affiancare più reattori in parallelo.

Esempio 8. Sintesi della 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (CDMT) La CDMT è stata sintetizzata
20 utilizzando la procedura generale sopra descritta (esempio 7): in un reattore come precedentemente descritto, si introducono mediante dosatore a coclea e/o da liquidi, 36 Kg di NaHCO₃, 9,0 litri di metanolo, e 7,5 litri di acqua. Quindi, sotto agitazione si
25 introducono mediante dosatore a coclea 10 Kg di cloruro cianurico in ca. 2-3 ore e poi la miscela viene riscaldata a 100 °C per 36 ore. Al termine della reazione il "work up" viene effettuato aggiungendo 1-5 volumi di acqua (9-45 litri) e successivamente
30 mescolato per 480 minuti. La sospensione viene filtrata, il prodotto raccolto ed essiccato sotto

vuoto. Si recuperano 8,5 Kg (48,3 moli) con una resa dell'89,5% e una purezza del 96,7% (3,3% di acqua). Questo procedimento è stato impiegato fino a 150 Kg di CDMT. Per produzioni maggiori si consiglia di affiancare più reattori in parallelo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} : 4.07; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ_{C} : 172.72, 172.54, 56.04. FT-IR: 1540, 928, 806 cm^{-1}

m.p.: 75.2 °C

10 Esempio 9. Sintesi della 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina (CDET)

La CDET è stata sintetizzata utilizzando la procedura generale sopra descritta (esempio 7): in un reattore come precedentemente descritto, si introducono mediante dosatore a coclea e/o da liquidi, 32,4 Kg di KHCO_3 , 12,6 litri di etanolo, e 9,7 litri di acqua. Quindi, sotto agitazione si introducono mediante dosatore a coclea 10 Kg di cloruro cianurico in circa 2-3 ore e poi la miscela viene riscaldata a 120 °C per 48 ore. Al termine della reazione il "work up" viene effettuato aggiungendo 1-5 volumi di acqua (9-45 litri) e successivamente mescolato per 480 minuti. La sospensione viene filtrata, il prodotto raccolto ed essiccato sotto vuoto. Si recuperano 10,0 Kg (49,4 moli) con una resa del 91,5% e una purezza del 96,8% (3,2% di acqua). Questo procedimento è stato impiegato fino a 150 Kg di CDET. Per produzioni maggiori si consiglia di affiancare più reattori in parallelo.

30 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} : 4.47 (q, 4H), 1.40 (t, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ_{C} : 172.7, 172.1, 65.5, 14.2.

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

m.p.: 145 °C

Tabella 2. Cross-linking di collagene in polvere con sali di ammonio quaternari triazinici ottenuti con PPI o con Reagente 1 e Reagente 2.

| Prova | Attivatore | Tg (°C) ^(a) |
|-------|--|------------------------|
| 1 | DMT-MPD ^(b) | - |
| 2 | A ₁ B ₁ C ₂ D ₃ /F ₆ G ₂ H ₂ | 101 |
| 3 | DET-MM ^(b) | - |
| 4 | A ₂ B ₃ C ₁ D ₁ /F ₄ G ₃ H ₁ | 85 |
| 5 | DET-EM ^(b) | - |
| 6 | A ₂ B ₂ C ₂ D ₁ /F ₅ G ₄ H ₃ | 103 |
| 7 | DET-TMA ^(b) | - |
| 8 | A ₂ B ₂ C ₂ D ₁ /F ₁ F ₆ G ₄ H ₁ | 89 |
| 9 | DMT-MP | 87 |
| 10 | A ₁ B ₃ C ₂ D ₁ /F ₇ G ₆ H ₅ | 89 |
| 11 | DTM-EM | 93 |
| 12 | A ₁ B ₅ C ₂ D ₁ /F ₅ G ₅ H ₁ | 104 |
| 13 | DMT-EP | 92 |
| 14 | A ₁ B ₃ C ₂ D ₁ /F ₈ G ₂ H ₂ | 95 |
| 15 | DMT-TEA ^(b) | - |
| 16 | A ₁ B ₃ C ₂ D ₁ /F ₂ G ₂ H ₃ | 101 |
| 17 | DET-TMA | 89 |
| 18 | A ₂ B ₃ C ₂ D ₁ /F ₁ G ₅ H ₁ | 87 |
| 19 | DMT-MM | 87 |
| 20 | A ₁ B ₄ C ₂ D ₁ /F ₄ G ₄ H ₂ | 95 |

Condizioni di reazione: collagene in polvere, solvente: acqua, tempo di reazione: 4 ore, T(°C): 25°C.

^(a)Tg determinato mediante analisi DSC.

^(b)Non è stato possibile isolare il sale d'ammonio quaternario secondo PPI.

Esempio 10. Concia di collagene in polvere con Reagente 1 (A₁B₁C₂D₃) e Reagente 2 (F₆G₂H₂), prova 2 di tabella 2

In un becker da 50 ml si aggiungono 500 mg di collagene, 25 mL di acqua distillata, e 0,6-12 mL di Reagente 1 e successivamente 0,6-12 mL di Reagente 2. Il sistema viene posto in agitazione a temperatura ambiente e il pH monitorato ogni 60 minuti. Dopo 4 ore la sospensione viene filtrata su Buchner e lavata con 50 ml di acqua distillata. Il collagene trattato viene quindi analizzato mediante DSC, fornendo Tg = 85-101 °C al variare della concentrazione di reagenti impiegati. Formulazione Reagente 1 (A₁B₁C₂D₃): soluzione 0,5 M di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina, e da (% in peso): 10% di MES, 0,5% di KCl, acqua.

Formulazione Reagente 2 (F₆G₂H₂): soluzione 0,5 M di MPD, 0,5-0,8% di MOPS, 0,5-1,5% di Na₂HPO₄, acqua.

Esempio 11. Concia di pelle con Reagente 1 (A₁B₁C₂D₃) e Reagente 2 (F₆G₂H₂)

Un pezzo di pelle di circa 100 g rinverdito, calcinato/decalcinato, macerato e scarnato (pelle in trippa) secondo le normali procedure industriali, viene trattato come segue. In un bottalino viene posto un pezzo di pelle in trippa di circa 100 g in presenza di 100 ml di acqua a temperatura ambiente. Il sistema viene posto in rotazione e successivamente si procede all'aggiunta del Reagente 1 e del Reagente 2 (in concentrazioni variabili dal 3,0% al 22%). Dopo 4 ore il bagno viene scolato e il sistema lavato per 2 volte con abbondante acqua. Tg = 83 °C - 103 °C al variare della concentrazione dei Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 12. Concia di collagene in polvere con Reagente 1 (A₂B₃C₁D₁) e Reagente 2 (F₄G₃H₁), prova 4 tabella 2

La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 10, dove: Reagente 1=(A₂B₃C₁D₁): soluzione 1,0 M di 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina, e dalle seguenti percentuali in peso di: 0-6% di BES, 0.5% di NaClO₄, acqua e Reagente 2=(F₄G₃H₁): soluzione 0,5 M di NMM, 0,1-0,8% di Tris, 0,5-1,5% di NaCl, acqua. Tg = 73 °C-85 °C al variare della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 13. Concia di pelle con Reagente 1 (A₂B₃C₁D₁) e Reagente 2 (F₄G₃H₁)

La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 11, dove il Reagente 1 e Reagente 2 sono formulati in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 12. Tg = 71 °C-87 °C al variare della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 14. Concia di collagene in polvere con Reagente 1 (A₂B₂C₂D₁) e Reagente 2 (F₅G₄H₃), prova 6 di tabella 2

La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 10, dove:

Reagente 1 (A₂B₂C₂D₁): soluzione 0,7 M di 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina, e dalle seguenti percentuali in peso di: 0-6% di ACES, 0,5-1,0% di KClO₄, acqua;

Reagente 2 (F₅G₄H₃): soluzione 0,7 M di NEM, 0,1-0,8% di POPSO, 0,5-2,5% di NaOAc, acqua. Tg = 93 °C-103 °C al variare della concentrazione dei Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 15. Concia di pelle con Reagente 1 (A₂B₂C₂D₁) e Reagente 2 (F₅G₄H₃)

La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto
riportato nell'esempio 11, dove il Reagente 1 e
Reagente 2 sono formulati in modo analogo a quanto
riportato nell'esempio 14. Tg = 90 °C-105 °C al variare
5 della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 16. Concia di collagene in polvere con Reagente
1 (A₂B₂C₂D₁) e Reagente 2 (F₆F₁G₄H₁), prova 8 di tabella
2

La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto
10 riportato nell'esempio 10, dove: Reagente 1 (A₂B₂C₂D₁):
soluzione 0,8 M di 2-cloro-4,6-dietossi-1,3,5-triazina,
e dalle seguenti percentuali in peso di: 0-6% di ACES,
0,5-1,0% di KClO₄, acqua. Reagente 2 (F₆F₁G₄H₁):
soluzione 0,7 M di MPD, 0,3 M di TMA, 0.1-0,8% di
15 POPSO, 0,5-2,5% di NaCl, acqua. Tg = 83 °C-89 °C al
variare della concentrazione di Reagenti 1 e 2
impiegati.

Esempio 17. Concia di pelle con Reagente 1 (A₂B₂C₂D₁) e
Reagente 2 (F₆F₁G₄H₁).

20 La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto
riportato nell'esempio 11, dove il Reagente 1 e
Reagente 2 sono formulati in modo analogo a quanto
riportato nell'esempio 16. Tg = 81 °C-90 °C al variare
della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

25 Esempio 18. Reticolazione di collagene in polvere con
DMT-MP con PPI (prova 9 di tabella 2)

i) Sintesi del DMT-MP

In un pallone munito di agitazione magnetica si
introducono 500 mg (2,85 mmoli) di CDMT sciolti in 10
30 mL di THF a cui si aggiungono goccia a goccia 350 µL
(2,85 mmoli) di MP. Dopo 2 ore si ottiene un

precipitato bianco che viene recuperato per filtrazione (resa del 60%). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz, ppm) δ_{H} : 4.42 (d, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.0-1.4 (m, 6H); ^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz, ppm) δ_{C} : 174.38, 171.24, 5
62.44, 57.44, 21.54, 20.30; m.p. 71.0 °C.

ii) In un becker munito di agitazione magnetica si sospendono 500 mg di collagene in polvere in 50 mL di acqua. Alla miscela si aggiungono quindi 82,5 mg (0,3 mmoli) di DMT-MP. La miscela viene lasciata sotto
10 agitazione per 4 ore a temperatura ambiente e successivamente il solido viene filtrato, lavato con acqua e analizzato mediante DSC. ($T_g = 87$ °C)

Esempio 19. Concia di collagene in polvere con Reagente 1 ($\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1$) e Reagente 2 ($\text{F}_7\text{G}_6\text{H}_5$), prova 10 di tabella 2

15 La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 10, dove: Reagente 1 ($\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1$): soluzione 0,6 M di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina, e dalle seguenti percentuali in peso di: 0-6% di BES, 0,5-1,0% di KClO_4 , acqua. Reagente 2 ($\text{F}_7\text{G}_6\text{H}_5$):
20 soluzione 0,3 M di MP, 0,1-0,8% di Tris NaCitrato, H_5 : SDS, acqua. $T_g = 83$ °C-89 °C al variare della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

Esempio 20. Concia di pelle con Reagente 1 ($\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1$) e Reagente 2 ($\text{F}_7\text{G}_6\text{H}_5$)

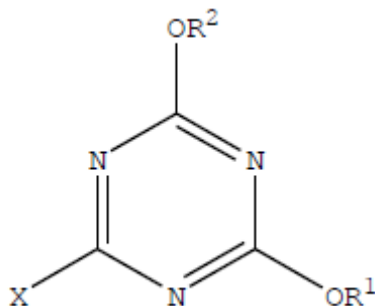
25 La prova è stata eseguita in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 11, dove il Reagente 1 e Reagente 2 sono formulati in modo analogo a quanto riportato nell'esempio 19. $T_g = 82$ °C-90 °C al variare della concentrazione di Reagenti 1 e 2 impiegati.

30 Infine, va sottolineato che, sebbene la presente invenzione sia stata descritta a titolo illustrativo,

ma non limitativo, secondo sue forme preferite di
realizzazione, è da intendersi che variazioni e/o
modifiche potranno essere apportate dagli esperti nel
ramo senza per questo uscire dal relativo ambito di
5 protezione, come definito dalle rivendicazioni
allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la sintesi di 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5 triazine di formula (III)



5

(III)

in cui R¹ ed R² sono indipendentemente scelti tra: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, e X: Cl⁻, Br⁻;

comprendente le fasi di:

- 10- reazione di sostituzione tra il corrispondente trialogenuro cianurico C₃N₃X₃ in cui X: Br⁻, Cl⁻ (composto di I) ed un alcool alifatico lineare o ramificato, in fase unica, in presenza di una base;
- quencing della reazione mediante aggiunta di acqua e
 - 15 mescolamento;
 - filtrazione;
 - essiccazione.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione di sostituzione viene condotta ad una
20 temperatura compresa tra 45 e 135 °C per un tempo compreso tra 5 e 48 ore.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 e 2, in cui quencing della reazione mediante aggiunta di acqua e mescolamento hanno una durata variabile
25 compresa tra 0 e 480 minuti.

4. Procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni che avviene in presenza di acqua.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4 in cui la reazione avviene in presenza di 0-7 moli di acqua per mole di composto di formula (I).

6. Procedimento secondo le rivendicazioni 4 e 5 in cui i reagenti sono aggiunti nel reattore in cui avviene la reazione nel seguente ordine:

- 10 - 1-5 equivalenti di base insieme a 1-5 equivalenti di alcool e 0-7 equivalenti di acqua;
- 1 equivalente di trialogenuro cianurico $C_3N_3X_3$ in cui X: Br^- , Cl^- (composto di I) nell'arco di 0,5-3 ore in vigorosa agitazione.

15 7. Procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui il rapporto tra i reagenti: composto di formula (I)/base/acqua/alcool è compreso tra 1/1/0/4 e 1/5/7/12.

20 8. Procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui l'alcool alifatico (R_1 e R_2) sono metanolo, etanolo, isopropanolo, butanolo.

25 9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 condotta su scala industriale in un reattore chimico di tipo batch con fondo ellissoidale, a pressione, rinforzato e rivestito in acciaio, dotato di mezzi per l'aggiunta dei reagenti, mezzi di agitazione e di controllo della temperatura.

30 10. Uso del composto di formula (III) (2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine) quale principio attivo di un reagente che interviene in un procedimento di

stabilizzazione delle matrici collageniche e per la condensazione di polimeri naturali e sintetici.

11. Uso secondo le rivendicazioni 10, in cui il procedimento di stabilizzazione delle matrici collageniche e di condensazione di polimeri è realizzato attraverso reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing.

12. Uso secondo la rivendicazione 10, in cui i polimeri sono acido poliacrilico, polietilene, cellulosa, cellulosa modificata, polisaccaridi, amido, lignina.

13. Uso secondo le rivendicazioni da 10 a 12 in un processo di stabilizzazione di collagene derivato da scarti dell'industria alimentare.

14. Procedimento per la stabilizzazione di matrici collageniche e per la condensazione di polimeri naturali e sintetici, comprendente la reazione in fase unica con una coppia di reagenti, in cui un primo reagente è una composizione comprendente:

a) almeno un composto di formula (III) (2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina)

in cui R^1 ed R^2 sono indipendentemente scelti tra: $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$,

X: Cl^- , Br^- ;

b) un buffer;

c) un sale inorganico;

d) un solvente, e

un secondo reagente che è una composizione comprendente:

a) una ammina terziaria, e/o un suo sale quaternario;

- b) un buffer;
- c) un solvente.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 14 in cui il primo reagente comprende quale principio attivo una o più 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina di formula (III) in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e 1,0 M.

16. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 15 in cui il primo reagente comprende un buffer, scelto nel gruppo di: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato; ed una base o un sale di formula X^+Y^- , dove X^+ è scelto tra Na^+ , K^+ , Ag^+ , e Y^- è scelto tra: ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- , CO_3^- , Cl^- , HCO_3^- .

17. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 16 in cui il solvente del reagente 1 è scelto nel gruppo di: etere alifatico, alogenato, alcool, chetone, estere, idrocarburo aromatico o alifatico, amide, carbonato, DMSO, acqua.

18. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 17 in cui il secondo reagente comprende quale principio attivo una o più ammine terziarie lineari, ramificate, cicliche, aromatiche, eterocicliche, e/o un loro sale quaternario, in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e 1,0 M.

19. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 18 in cui il secondo reagente comprende un buffer, scelto nel gruppo di: HEPES, MOPS, TRIS, tri-Na-citrato, Tris-Cl, TAPS.

20. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 19 in cui il solvente del

reagente 2 è scelto nel gruppo di: etere alifatico, alogenato, alcool, chetone, estere, idrocarburo aromatico o alifatico, ammidi, carbonato, DMSO, acqua.

21. Procedimento secondo una qualsiasi rivendicazione da 14 a 20 in cui il secondo reagente può ulteriormente comprendere un additivo per il buffer.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 21 in cui l'additivo per il buffer del secondo reagente è scelto nel gruppo di: NaCl, Na₂HPO₄, NaOAc, KCl, SDS, glicina, acido borico, EDTA, NaN₃.

23. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 14 a 22 in cui il solvente dei reagenti 1 e 2 è acqua ed è applicato ai prodotti di scarto dell'industria alimentare ed impiegati per la concia della pelle.

24. Procedimento secondo la rivendicazione 23 comprendente le fasi di:

- a) sospensione in acqua della pelle in trippa in un reattore;
- b) aggiunta dei due reagenti per la concia in acqua in concentrazione variabile compresa tra il 3 e il 22% in peso rispetto al peso della pelle in trippa posta a reagire;
- c) rimozione del bagno esausto dal reattore e lavaggio del reattore con acqua.

25. Procedimento secondo le rivendicazioni 23 e 24 in cui i due reagenti sono aggiunti al bagno contenente la pelle in trippa in sospensione contemporaneamente o in successione, rispettivamente prima il reagente 1 e poi il reagente 2.

26. Procedimento secondo le rivendicazioni da 23 a 25 in cui i due reagenti aggiunti al bagno contenente la pelle in trippa in sospensione contemporaneamente sono premiscelati in agitazione e ad una temperatura
5 compresa tra 10 °C e 45 °C.

27. Cuoio, privo di contaminanti e sostanze dannose prodotte ed accumulate nella matrice durante il procedimento di concia, ottenibile con il procedimento delle rivendicazioni da 23 a 26.

10 28. Coppia di reagenti per la stabilizzazione di matrici collageniche e per la condensazione di polimeri, costituita da un primo reagente comprendente:

a) almeno un composto di formula (III) (2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazina),

15 in cui R¹ ed R² sono indipendentemente scelti tra: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, X: Cl⁻, Br⁻;

b) un buffer;

c) un sale inorganico;

20 d) un solvente, e

un secondo reagente che è una composizione comprendente:

a) una ammina terziaria, e/o un suo sale quaternario;

25 b) un buffer;

c) un solvente.

29. Coppia di reagenti secondo la rivendicazione 28 in cui il primo reagente comprende quale principio attivo una o più 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine di
30 formula (III) in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e 1,0 M.

30. Coppia di reagenti secondo le rivendicazioni 28 e 29 in cui il primo reagente comprende un buffer, scelto nel gruppo di: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato; 5 ed una base o un sale di formula X^+Y^- , dove X^+ è scelto tra Na^+ , K^+ , Ag^+ , e Y^- è scelto tra: ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- , CO_3^- , Cl^- , HCO_3^- .

31. Coppia di reagenti secondo una qualsiasi rivendicazione da 28 a 30 in cui il solvente del 10 reagente 1 è scelto nel gruppo di: etere alifatico, alogenato, alcool, chetone, estere, idrocarburo aromatico o alifatico, ammido, carbonato, DMSO, acqua.

32. Coppia di reagenti secondo una qualsiasi rivendicazione da 28 a 31 in cui il secondo reagente 15 comprende quale principio attivo una o più ammine terziarie lineari, ramificate, cicliche, aromatiche, eterocicliche, e/o un loro sale quaternario, in concentrazione variabile compresa tra 0,1 e 1,0 M.

33. Coppia di reagenti secondo una qualsiasi rivendicazione da 28 a 32 in cui il secondo reagente 20 comprende un buffer, scelto nel gruppo di: HEPES, MOPS, TRIS, tri-Na-citrato, Tris-Cl, TAPS.

34. Coppia di reagenti secondo una qualsiasi rivendicazione da 28 a 33 in cui il solvente del 25 reagente 2 è scelto nel gruppo di: etere alifatico, alogenato, alcool, chetone, estere, idrocarburo aromatico o alifatico, ammido, carbonato, DMSO, acqua.

35. Coppia di reagenti secondo una qualsiasi rivendicazione da 28 a 34 in cui il secondo reagente 30 può ulteriormente comprendere un additivo per il buffer.

36. Coppia di reagenti secondo la rivendicazione 35 in cui l'additivo per il buffer del secondo reagente è scelto nel gruppo di: NaCl, Na₂HPO₄, NaOAc, KCl, SDS, glicina, acido bórico, EDTA, NaN₃.

5 37. Uso della coppia di reagenti come alle rivendicazioni da 28 a 36 in un procedimento di stabilizzazione di matrici collageniche e la condensazione di polimeri mediante reazioni di condensazione, cross-linking, grafting, curing.

METODO PER LA PRODUZIONE INDUSTRIALE DI 2-ALO-4,6-DIALCOSSI-1,3,5\ -TRIAZINE E LORO UTILIZZO IN PRESENZA DI AMMINE

Procedimento di stabilizzazione di matrici collageniche e di condensazione di polimeri naturali e sintetici che utilizza 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine in presenza di una o più
5 ammine quale agente attivante per reazioni di reticolazione, condensazione, grafting e curing di matrici collageniche, cellulosa, cellulose modificate, polisaccaridi, polimeri insaturi acidi e ammine chirali e non, ecc. Forma parte
10 integrante della presente invenzione anche il metodo di produzione su scala industriale delle 2-alo-4,6-dialcossi-1,3,5-triazine.