

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-007875- -00005-0000

Fecha: 2012-10-11 16:58:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **09.007.875**
Asunto : Solicitud de Patente para: **PROCESO DE SÍNTESIS DE MACROLIDA**
Solicitante : **INTERVET INTERNATIONAL B.V. AND MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION**
Clase : C07H 017/008
Fecha de Solicitud : 28 de enero de 2009

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **12572** notificado por fijación en lista del 18 de julio de 2012.

2. Mediante oficio No. **12572** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Excepciones de Patentabilidad

El objeto de la reivindicación 10 no es patentable de acuerdo al Artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

2.2 De la solicitud de patente**2.2.1 Título**

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no define las características técnicas esenciales de la invención.

2.2.2 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- El capítulo reivindicatorio no es claro porque no especifica las condiciones de reacción, ni cual disolvente polar o agente de activación es utilizado para obtener el compuesto activado, ni tampoco cual es el grupo saliente que comprende el compuesto activado.
- La reivindicación 1 no es clara cuando menciona la etapa "hacer reaccionar un compuesto 20-piperidinil-tilosina con un ácido para formar un compuesto 23-O-micinosil-120-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida" en tanto que se refiere a la obtención del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida.
- La reivindicación 6 no es clara cuando utiliza el término "por lo menos" el cual no es limitativo ni preciso.

2.3 Análisis de patentabilidad**2.3.1 Novedad**

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: WO 03027250 y el documento D2: "Facile synthesis of tilmicosin and tylosin related haptens for use as protein conjugates". El Examinador afirma que la reivindicación 14 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1 o D2.

2.3.2 Nivel Inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D3: US 4629786 y D4: US 3459853. El Examinador afirma que las reivindicaciones 12, 13 y 17 carecen de nivel inventivo a la luz de la combinación de enseñanzas de los documentos D3 y D4.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Específicamente las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio son:

- El término "o" en la reivindicación 1 se ha sustituido por "y".
- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2-8, 10, y 12-15.
- El solvente no polar se ha limitado a tolueno.
- El ácido usado se ha limitado a ácido inorgánico fuerte.
- Se ha eliminado el término "agente de activación" del pliego reivindicatorio.

Se desea manifestar nuestro desacuerdo a la objeción de claridad del término "grupo saliente". Esta expresión es un término bien conocido por una persona medianamente versada en la materia. En química orgánica, este término es claramente conocido y representa un grupo finito de grupos que son capaces de removerse junto a un par de electrones con un rompimiento de un enlace heterolítico. Sin importar cual grupo se seleccione como grupo saliente, el proceso reivindicado no se ve comprometido, llegando al mismo objeto de la invención. No habría necesidad de especificar un grupo o grupos saliente(s) en particular dado que todos dan el mismo efecto deseado, la remoción de un par de electrones para la posterior unión del piperidinilo de fórmula VII.

Por favor encuentre como datos anexos a este documento, un aparte de la sección relativa a los grupos salientes del libro Advanced Organic Chemistry 3ra edición. Este anexo soporta el argumento de que el grupo saliente es un término bien conocido en la técnica, finito y no tiene un impacto en el proceso.

Con respecto al agente de activación, es claro leyendo la descripción y las reivindicaciones que este término hace referencia a la etapa de activación en donde se sustituye un grupo OH por un grupo saliente. Con el ánimo de superar la objeción de claridad, se ha eliminado el uso de este término en la reivindicación 1.

Así entonces, consideramos que las limitaciones y modificaciones efectuadas son suficientes para aclarar la materia reivindicada de manera fácilmente comprensible y las

mismas deben tenerse por sustentadas en la descripción, de acuerdo con el conocimiento de una persona medianamente versada en la materia.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente los procesos reclamados.

En lo referente a la claridad del título, no estamos de acuerdo a la sugerencia hecha por el Examinador ya que el título debe resumir el objeto de la invención a manera que una persona se pueda contextualizar y predecir el objetivo de la solicitud. De acuerdo al Reglamento de la PCT, un título debería contener entre 2 a 7 palabras. El título actual resume la invención de manera abreviada, y no se puede pretender que un título comprenda las características técnicas de la invención ya que perdería su brevedad.

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones de excepciones de patentabilidad, título y claridad de la solicitud. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

3.2.1 Novedad

Siguiendo los lineamientos establecidos para el análisis de novedad, es posible establecer que una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas y cada una de las características técnicas del producto.

Con base en lo anterior, el Examinador ha determinado que el documento D1 ó D2 anticipa la novedad de la antigua reivindicación 14. Dado que esta reivindicación se ha eliminado del pliego reivindicatorio, la objeción de novedad se ve superada.

3.2.2 Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

El Examinador ha determinado que las antiguas reivindicaciones 12 y 13, y la reivindicación dependiente 17 carecen de nivel inventivo por la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D4.

Puesto que el nuevo pliego reivindicatorio no comprende las reivindicaciones 12 y 13, la objeción de nivel inventivo para estas reivindicaciones se ve superada. De la misma forma, la antigua reivindicación 17 (ahora reivindicación 6) ya no es dependiente de las antiguas reivindicaciones 12 y 13 objetadas, por lo que esta reivindicación también ve superada la objeción de nivel inventivo.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. **12572**.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **12572**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. De la misma manera, en el evento que como consecuencia del nuevo análisis de patentabilidad sobre el pliego reivindicatorio modificado, el Examinador llegue a la conclusión que solamente algunas de las reivindicaciones son patentables, respetuosamente solicitamos que se proceda al otorgamiento parcial del privilegio.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- F.A. Carey, R. J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry; 3ra Edicion; Capítulo 5, Nucleophilic substitution, p. 290-293.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-16885-0841-001-7
CNV\CNVID-227590\WPC16885
No. M-2012-227590\CNV

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

INTERVET INTERNATIONAL B.V. y MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Holanda Y Japón Respectivamente	Wim de Körverstraat 35,5831 AN Y 3-14-23, Kamiosaki,Shinagawa-ku, Respectivamente	Boxmeer Y Tokyo, 141-0021 Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.007.875

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

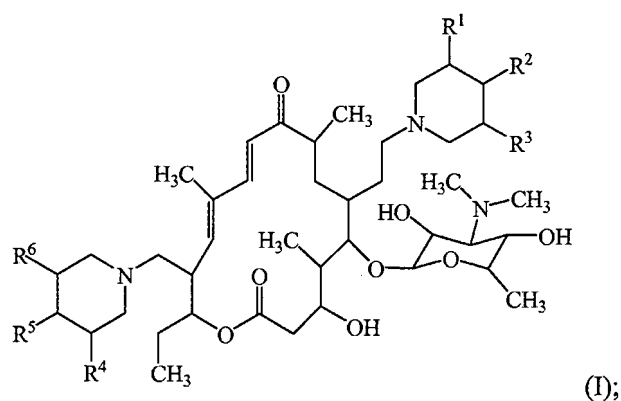
9

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

CNVVCBWPCL16885\ID-227703

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para elaborar una macrolida o su sal, en donde: la macrolida corresponde en estructura a la Fórmula (I):



el proceso comprende:

hacer reaccionar tilosina A (o su sal), un compuesto piperidinilo de la Fórmula (II), y ácido fórmico en la presencia de tolueno para formar un compuesto 20-piperidinil-tilosina,

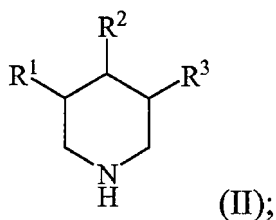
hacer reaccionar un compuesto 20-piperidinil-tilosina con un ácido inorgánico fuerte para formar un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida,

hacer reaccionar un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida con un ácido inorgánico fuerte para formar un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida,

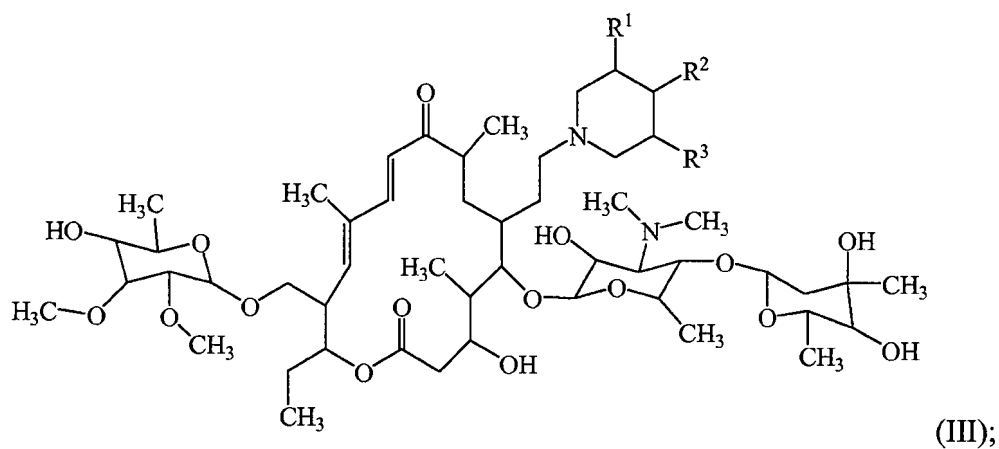
sustituir la posición 23 en un compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida, con un grupo saliente para formar un compuesto activado, y

hacer reaccionar un compuesto activado con un compuesto piperidinilo de la Fórmula (VII);

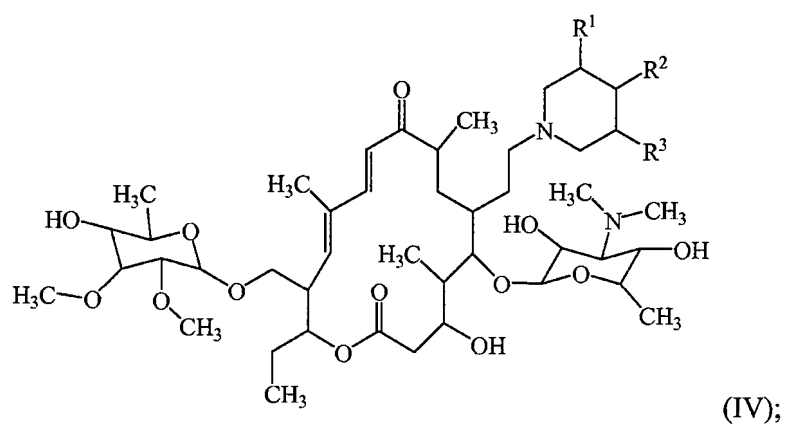
el compuesto piperidinilo de la Fórmula (II) corresponde en la estructura a:



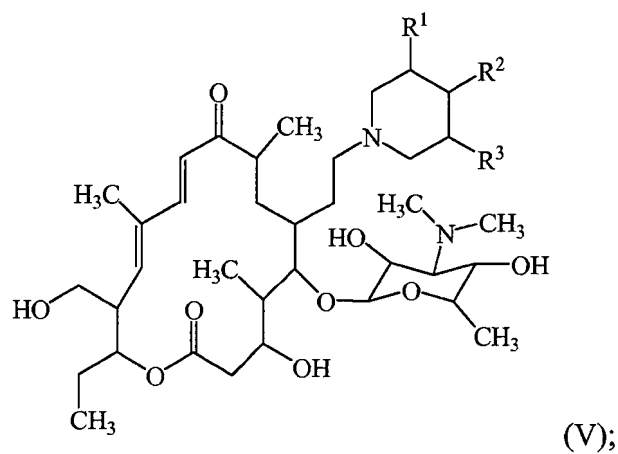
el compuesto 20-piperidinil-tilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III):



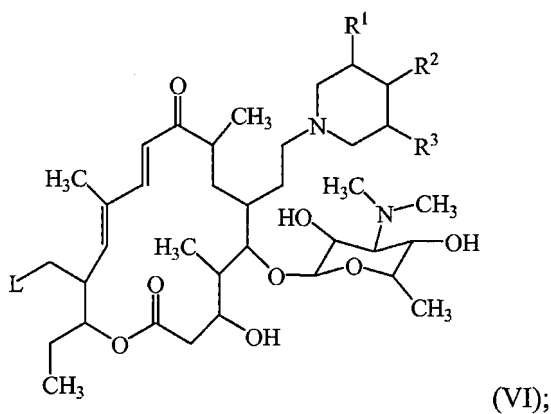
El compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida que corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



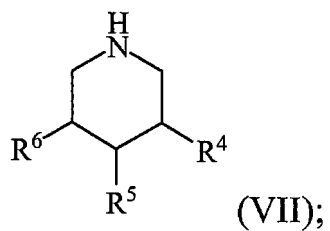
El compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (V):



el compuesto activado corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



el compuesto piperidinilo de la Fórmula (VII) corresponde en la estructura a:



L es un grupo saliente; en cuanto a R^1 , R^2 , y R^3 :

R^1 y R^3 son cada uno metilo, y R^2 es hidrógeno,

R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno, y R^2 es metilo, o

R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno hidrógeno; y

en cuanto a R^4 , R^5 , y R^6 :

R^4 y R^6 son cada uno metilo, y R^5 es hidrógeno,

R^4 y R^6 son cada uno hidrógeno, y R^5 es metilo, o

R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno hidrógeno.

2. Un proceso de la reivindicación 1, en donde:

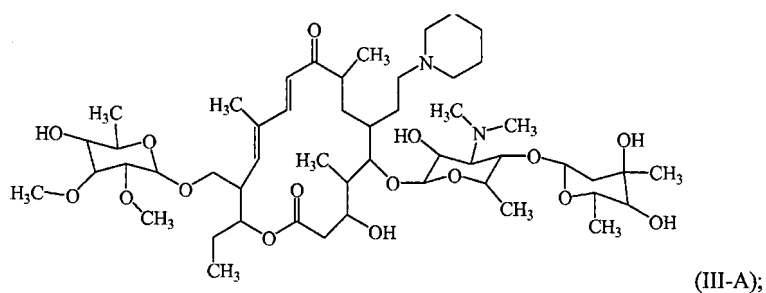
el proceso comprende adicionalmente:

hacer reaccionar tilosina A (o su sal), piperidina, y ácido fórmico en la presencia de tolueno;

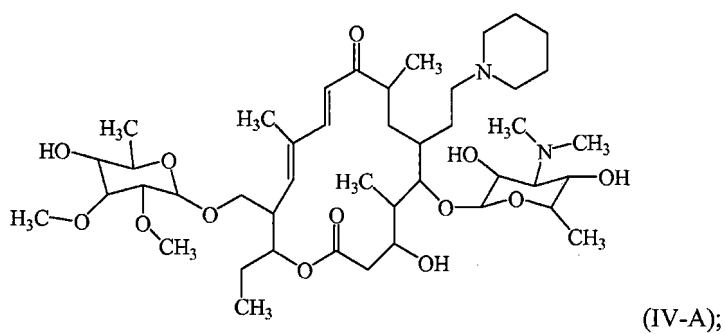
hacer reaccionar el compuesto 20-piperidinil-tilosina con HBr;

hacer reaccionar el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosil-tilonolida con HBr; y

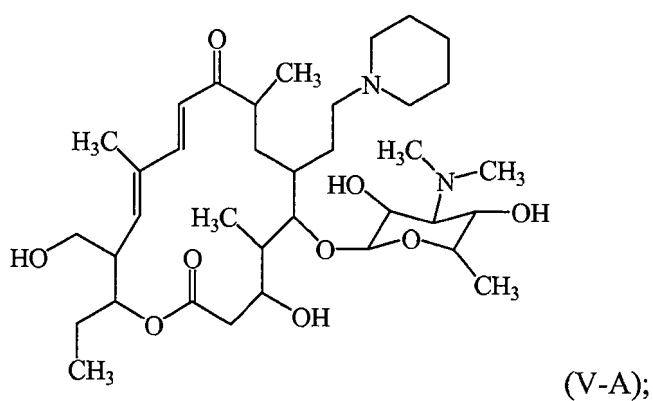
activar el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5- O-micaminosil-tilonolida con un agente de activación; el compuesto 20-piperidinil-tilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III-A):



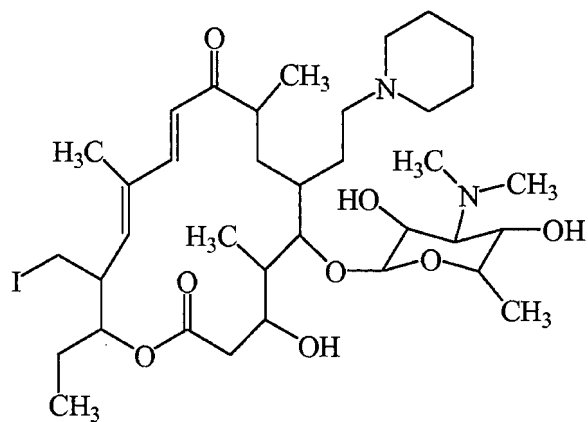
el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5- O-micaminosil-tilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (IV-A):



el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5- O-micaminosil-tilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (V-A):



el compuesto activado corresponde en estructura a la Fórmula (VI-A):

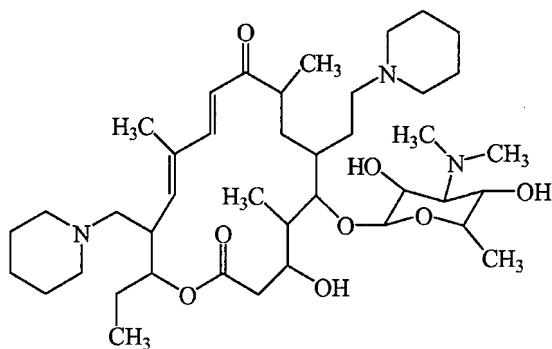


(VI-A);

el agente de activación se prepara mediante un proceso que comprende mezclar I_2 , trifenilfosfina, y piridina;

el compuesto piperidinilo de la Fórmula (VII) comprende piperidina; y

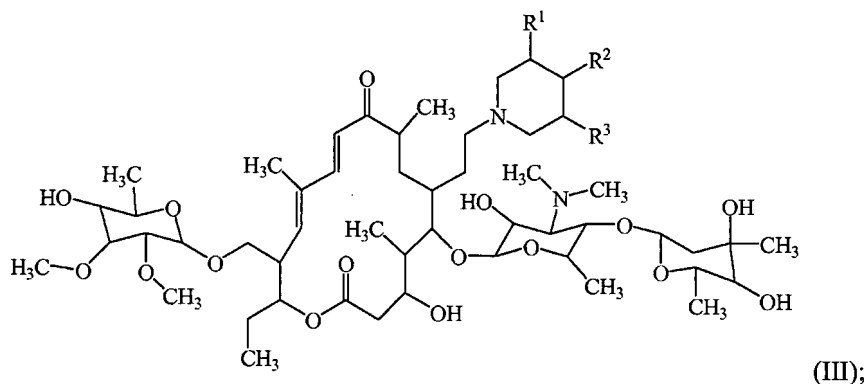
la macrolida corresponde en estructura a la Fórmula (I -A):



(I-A).

3. Un proceso para elaborar un compuesto 20-piperidinil-tilosina o su sal, en donde:

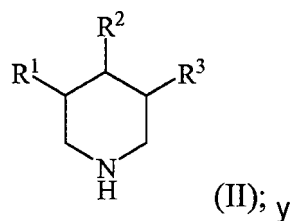
el compuesto 20-piperidinil-tilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III):



(III);

el proceso comprende hacer reaccionar tilosina A (o su sal), un compuesto piperidinilo de la Fórmula (II), y ácido fórmico en la presencia de tolueno;

el compuesto piperidinilo de la Fórmula (II) corresponde en la estructura a:



en cuanto a R^1 , R^2 , y R^3 :

R^1 y R^3 son cada uno metilo, y R^2 es hidrógeno,
 R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno, y R^2 es metilo, o
 R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno hidrógeno.

4. Un proceso de reivindicaciones 1, en donde L es yodo.
5. Un proceso de una cualquiera de reivindicaciones 1 ó 3, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno hidrógeno.
6. Un proceso de una cualquiera de reivindicaciones 1, en donde R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno hidrógeno.
7. Un proceso de una cualquiera de reivindicaciones 1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno hidrógeno.

Table 5.7. Solvent Nucleophilicity (N_{rel}) and Ionization (Y_{rel}) Parameters^a

Solvent	N_{rel}	Y_{rel}
Ethanol	+0.09	-1.75
Methanol	+0.01	-0.92
50% Aqueous ethanol	-0.20	1.29
Water	-0.26	
Acetic acid	-2.05	-0.61
Formic acid	-2.05	3.04
Trifluoroethanol	-2.78	1.20
97% (CF ₃) ₂ CHOH-H ₂ O	-3.53	1.83
Trifluoroacetic acid	-4.74	4.57

a. From F. L. Schadt, T. W. Bentley, and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7667 (1976).

5.6. Leaving Group Effects

The nature of the leaving group will influence the rate of nucleophilic substitution proceeding by either the direct displacement or the ionization mechanism. Since the leaving group departs with the pair of electrons from its covalent bond to the reacting carbon atom, a correlation with electronegativity is expected. Provided the reaction series consists of structurally similar leaving groups, such relationships are observed. For example, a linear relationship has been demonstrated between the ionization of substituted benzoic acids and the rate of reaction of substituted arenesulfonates with ethoxide ion in ethanol (Hammett-type equation).⁵⁹ While the qualitative trend in reactivity of leaving group also holds for less similar systems, no generally applicable quantitative system for specifying leaving group ability has been established.

Table 5.8 lists estimated relative rates of solvolysis of 1-phenylethyl esters and halides in 80% aqueous ethanol at 75°C.⁶⁰ The reactivity of the leaving groups generally parallels their electron-attracting capacity. Trifluoroacetate, for example, is about 10⁶ times as reactive as acetate, and *p*-nitrobenzenesulfonate is about 10 times more reactive than *p*-toluenesulfonate. The order of reactivity of the halide leaving groups is I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > F⁻. This order is opposite to that of the electronegativity and is dominated by the strength of the bond to carbon, which ranges from ~50 kcal for the C-I bond to ~100 kcal for the C-F bond.

Sulfonate esters are especially useful substrates in nucleophilic substitution reactions used in synthesis. They have a high level of reactivity and, unlike alkyl halides, they may be prepared from alcohols by reactions that do not directly involve the carbon atom at which substitution is to be effected. These properties are particularly important in cases where the stereochemical and structural integrity of

59. M. S. Morgan and L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 375 (1948).
60. D. S. Noyce and J. A. Virgilio, *J. Org. Chem.* 37, 2643 (1972).

Table 5.8. Relative Solvolysis Rates of 1-Phenylethyl Esters and Halides^{a,b}

Leaving group	k_{rel}
CF ₃ SO ₂ (triflate)	1.4 × 10 ⁶
<i>p</i> -Nitrobenzenesulfonate	4.4 × 10 ⁵
<i>p</i> -Toluenesulfonate	3.7 × 10 ⁴
CH ₃ SO ₂ (mesylate)	3.0 × 10 ⁴
I ⁻	91
Br ⁻	14
CF ₃ CO ₂ ⁻	2.1
Cl ⁻	1.0
F ⁻	9 × 10 ⁻⁶
<i>p</i> -Nitrobenzoate	5.5 × 10 ⁻⁶
CH ₃ CO ₂ ⁻	1.4 × 10 ⁻⁶

a. Data from D. S. Noyce and J. A. Virgilio, *J. Org. Chem.* 37, 2643 (1972).

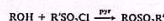
b. In 80% aqueous ethanol at 75°C.

Table 5.9. Relative Solvolysis Rates of Ethyl Sulfonates and Halides^a

Derivatives compared	k_{rel}	Solvent, 25°C
Triflate/tosylate	3 × 10 ⁴	Acetic acid
Triflate/bromide	5 × 10 ³	Acetic acid
Triflate/iodide	4.5 × 10 ³	Ethanol
Triflate/bromide	1.5 × 10 ³	80% Ethanol

a. From A. Streitwieser, Jr., C. L. Wilkins, and E. Kichlmann, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1598 (1968).

the reactant must be maintained. Sulfonate esters are usually prepared by reaction of an alcohol with a sulfonyl halide in the presence of pyridine:



Tertiary alcohols are converted to sulfonate esters with difficulty, and because of their high reactivity, they are often difficult to isolate.⁶¹ Because of these problems tertiary alcohols are frequently converted to *p*-nitrobenzoate esters for solvolytic studies.

Trifluoromethanesulfonate (triflate) ion is an exceptionally good leaving group. It can be used for nucleophilic substitution reaction on unreactive substrates. Acetolysis of cyclopropyl triflate, for example, occurs 10⁴ times faster than acetolysis of cyclopropyl tosylate.⁶² Table 5.9 gives a comparison of the triflate group with some other common leaving groups.

It would be anticipated that the limiting S_N1 and S_N2 mechanisms would differ in their sensitivity to the nature of the leaving group. The ionization mechanism

61. H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc.*, 6748 (1965).

62. T. M. Su, W. F. Sliwinski, and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5386 (1969).

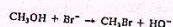
Table 5.10. Tosylate/Bromide Rate
Ratios for Solvolysis of RX in 80%
Ethanol^a

R	$k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$
Methyl	11
Ethyl	10
Isopropyl	40
n-Butyl	4000
t-Adamantyl	9750

^a From J. L. Fry, C. J. Lancetot, L. K. M. Lam, J. M. Harris, R. C. Bingham, D. J. Raber, R. E. Hall, and F. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2539 (1970).

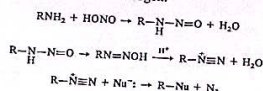
should exhibit a greater dependence on leaving group ability because it requires cleavage of the bond to the leaving group without assistance by the nucleophile. Table 5.10 presents data on the variation of the relative leaving group abilities of tosylate and bromide as a function of substrate structure. The dependence is as expected, with smaller differences in reactivity between tosylate and bromide being observed for systems that react by the S_N2 mechanism.

A poor leaving group can be made more reactive by coordination to an electrophilic species. Hydroxide is a very poor leaving group. Normally, alcohols therefore do not undergo direct nucleophilic substitution. It has been estimated that the reaction



is endothermic by 16 kcal/mol.⁶³ Since the activation energy for the reverse process is about 21 kcal/mol, the reaction would have an activation energy of 37 kcal/mol. As predicted by this activation energy, the reaction is too slow to detect at normal temperature. The reaction, however, is greatly accelerated in acidic solution. Protonation of the hydroxyl group provides the much better leaving group water, which is about as good a leaving group as bromide ion. The practical result is that primary alcohols can be converted to alkyl bromides by heating with sodium bromide and sulfuric acid or with concentrated hydrobromic acid. The leaving group ability of the halogens is enhanced by coordination to metal ions. Silver salts are frequently used to accelerate substitution of unreactive halides.

One of the best leaving groups is molecular nitrogen attached to alkyl groups in alkyl diazonium ions. Diazonium ions are generated by nitrosation of primary amines. The diazonium ions generated from alkyl amines are very unstable and immediately decompose with loss of nitrogen.



⁶³ R. A. Ogg, Jr., *Trans. Faraday Soc.* 31, 1385 (1935).

Table 5.11. Rate Constants for Nucleophilic Substitution in Primary Alkyl Substrates^a

Reaction	$10^3 k$ for RCH_2Y				
	R = H—	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	(CH ₃) ₃ C—
$\text{RCH}_2\text{Br} + \text{LiCl}$	600	9.9	6.4	1.5	0.00026
acetone					
$\text{RCH}_2\text{Br} + \text{Bu}_3\text{P}$	26,000	154	64	4.9	
acetone					
$\text{RCH}_2\text{Br} + \text{NaOCH}_3$	5140	906	335	67	
methanol					
RCH_2OTs , acetic acid	0.052	0.044		0.018	0.0042

^a From M. Chanton, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3694 (1975).

Because a neutral molecule is eliminated, rather than an anion, there is no electrostatic attraction (ion pairing) between the products of the dissociation step. As a result, the carbocations generated by diazonium ion decomposition frequently exhibit rather different behavior from those generated from halides or sulfonates under solvolytic conditions.⁶⁴

5.7. Steric and Strain Effects on Substitution and Ionization Rates

Examples of effects of substrate structure on the rate of nucleophilic substitution reactions have appeared in the preceding sections of this chapter. The general trends of reactivity of primary, secondary, and tertiary systems and the special reactivity of allylic and benzylic systems have been discussed in several contexts. This section will emphasize the role that steric effects can play in nucleophilic substitution reactions.

Reactions with good nucleophiles in solvents of low ionizing power are sensitive to the degree of substitution at the carbon atom undergoing reaction. Reactions that proceed by the direct displacement mechanism are retarded by increased steric repulsions at the transition state. This is the principal cause for the relative reactivities of methyl, ethyl, and 2-propyl chloride, which are, for example, in the ratio 93:1:0.0076 toward iodide ion in acetone.⁶⁵ A statistical analysis of rate data for 18 sets of nucleophilic substitution reactions of substrates of the type RCH_2Y , where Y is a leaving group and R is H or alkyl, indicated that steric effects of R were the dominant factor in determining rates.⁶⁶ Table 5.11 records some of the data. Notice that the fourth entry, involving solvolysis in acetic acid, shows a diminished sensitivity to steric effects. This reflects a looser transition state with less nucleophilic participation than the other examples. This reaction, which would proceed through a transition state with a large degree of carbocation character, involves a weaker

⁶⁴ C. J. Collins, *Acc. Chem. Res.* 4, 315 (1971); A. Streitwieser, Jr., *J. Org. Chem.* 22, 861 (1957).

⁶⁵ J. B. Conant and R. E. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.* 47, 476 (1925).

⁶⁶ M. Chanton, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3694 (1975).