

GERHARD LANGBEIN und BRIGITTE STEINERT

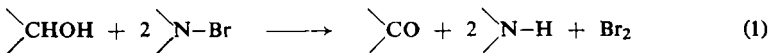
## Über die Oxydation mit Bromamiden und Bromimiden. Reaktionsmechanismus und Methode zur Konformationsanalyse

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena

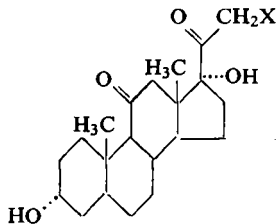
(Eingegangen am 18. Januar 1962)

Bei der Oxydation von Alkoholen durch *N*-Brom-succinimid oder *N*-Brom-acetamid ist elementares Brom das oxydierende Agens; es entsteht in einer autokatalytischen Reaktion. — Die photometrische Verfolgung des Bromgehaltes in der Reaktionslösung ergibt gut auswertbare Extinktions-Zeit-Kurven, wenn die Reaktionen durch definierte Mengen elementaren Broms gestartet werden. In Verbindung mit der Empfindlichkeit optischer Messungen und dem bekannten Reaktionsverlauf (Ablösung eines Hydridions) ergibt sich damit eine Mikromethode zur Konformationsanalyse.

Ausgangspunkt der Untersuchung waren die schwankenden Ausbeuten bei der Oxydation der 3-ständigen Hydroxylgruppe im 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-brom-pregnan-dion-(11.20) (I) durch *N*-Brom-succinimid in Anlehnung an N. N. SUWOROW<sup>1)</sup> in methanolischer Lösung. Im Reaktionsablauf beobachtet man eine Braunfärbung der Lösung durch das sich „intermediär entwickelnde Brom“, deren zeitliche Abhängigkeit spektral quantitativ verfolgt wurde. Die Abbild. 1 zeigt zwei typische Kurven (1 und 2) der Extinktion bei 480 m $\mu$ , die bei der Oxydation von I mit *N*-Brom-succinimid in Methanol erhalten worden sind. Bei diesen zwei Ansätzen glaubten wir, unter übereinstimmenden Reaktionsbedingungen gearbeitet zu haben. Der Kurvencharakter ist der einer Autokatalyse, d. h., eines der Reaktionsprodukte katalysiert den Oxydationsablauf<sup>2)</sup>. Die Betrachtung der Gleichung (1)



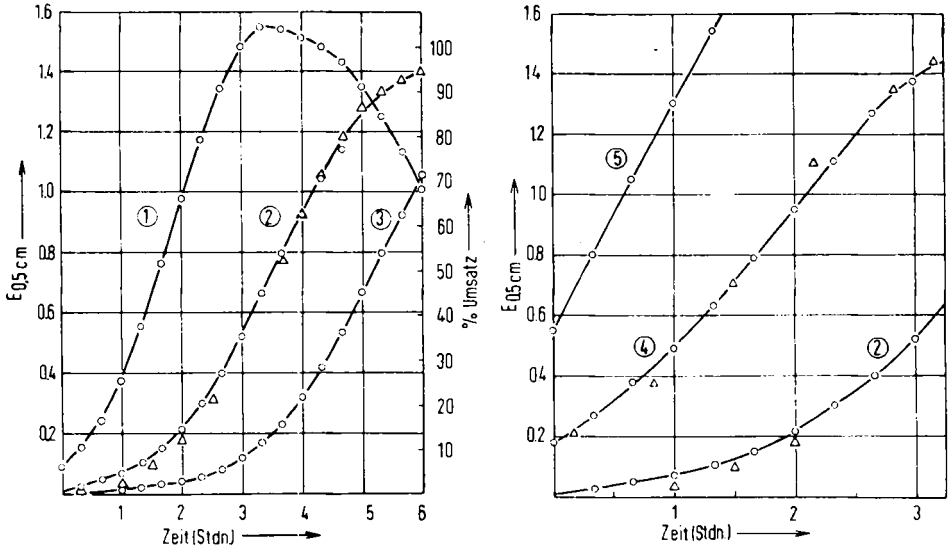
legt es nahe, das Brom als diesen Katalysator anzusehen. Versuche unter den Bedingungen der Ansätze der Abbild. 1, denen zusätzlich definierte Mengen Brom am Reaktionsanfang zugesetzt worden waren, ergaben die Kurven der Abbild. 2, deren qualitative Betrachtung bereits bestätigt, daß das Brom die Oxydation katalysiert.



I: X = Br  
II: X = OAc

<sup>1)</sup> Medizinische Industrie der UdSSR (russ.) **12**, 7–11 [1958].

<sup>2)</sup> G. LANGBEIN, Mitteilungsblatt der Chem. Gesellschaft in d. DDR **6**, 133 [1959].



Abbild. 1 und 2. Zeitliche Änderung der Extinktion bei 480 m $\mu$  während der Oxydation des 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-brom-pregnan-dions-(11.20) (I) bzw. des 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-acetoxypregnan-dions-(11.20) (II) mit *N*-Brom-succinimid (NBS) bzw. *N*-Brom-acetamid (NBA) in Methanol bei 23°. Anfangskonzentrationen:  $c_I$  oder  $c_{II} = 0.065$  Mol/l,  $c_{NBS}$  oder  $c_{NBA} = 0.14$  Mol/l. (1) und (2) mit I und verschiedenen Chargen NBS ohne definierten Bromzusatz. (3) mit II und NBA nach Org. Syntheses 31, 17 [1951] (Umkristallisation aus  $CHCl_3$  ohne Hexan). (4) mit II, NBA und einem Bromzusatz von 0.10 Mol  $Br_2$  pro Mol II. (5) mit I, NBS und einem Bromzusatz von 0.27 Mol  $Br_2$  pro Mol I.  $-\circ-\circ-$  gemessene Werte,  $-\Delta-\Delta-$  mit (5) berechnete Werte (bei (2) wurde  $z$  aus der Anfangsextinktion geschätzt)

Von den drei denkbaren Differentialgleichungen (2), (3) und (4) (Gleichung (1) und die Tatsache, daß die Bromkonzentration eine entscheidende Rolle spielt, sind darin berücksichtigt) gibt die Gleichung (3) bzw. die zugehörige integrierte Form (5) den gefundenen Kurvenverlauf am besten wieder (vgl. Abbild. 1 und 2,  $-\circ-\circ-$  = gemessene Werte,  $-\Delta-\Delta-$  = mit (5) berechnete Werte).

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c_{OH} \cdot c_{N-Br} \cdot c_{Br_2} \tag{2}$$

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c_{OH} \cdot c_{Br_2} \tag{3}$$

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c_{N-Br} \cdot c_{Br_2} \tag{4}$$

$$k = \frac{1}{t(a+z)} \cdot \ln \frac{a(z+c_t)}{z(a-c_t)} \tag{5}$$

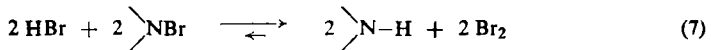
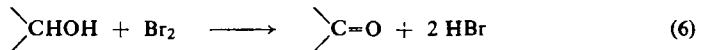
$c_t$  = Ketonkonzentration zur Zeit  $t$

$a$  = Anfangskonzentration der Hydroxylverbindung

$z$  = Bromkonzentration zur Zeit  $t = 0$ , d. h. zum Start zugesetzte Brommenge

$t$  = Reaktionszeit.

Nach Gleichung (3) oder (5) handelt es sich um eine Umsetzung der Hydroxylverbindung mit dem elementaren Brom, bei der die bisher als Oxydationsmittel angesehene NBr-Verbindung keine Rolle spielt. Versuche mit wechselnden Mengen der NBr-Verbindung (vgl. Tab. 1) lassen keine Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von  $c_{\text{NBr}}$  erkennen und bestätigen damit diese Folgerung. Der Reaktionsablauf ist also durch (6) und (7) wiederzugeben,



wobei (7) etwa  $10^4$  mal schneller abläuft als (6), wenn Äthanol oxydiert wird<sup>3)</sup>.

Tab. 1. Mit (3), d. h. ohne Berücksichtigung der wechselnden Konzentration an NBr-Verbindung in Methanol bei 23° berechnete  $k$ -Werte von 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-brom-pregnan-dion-(11.20) (I)

Anfangskonzentrationen in mMol/l			NBr-Ver- bindung in % d. Th.	$k$ in l Mol <sup>-1</sup> Min <sup>-1</sup>
$c_1$	$c_{\text{NBS}}$	$c_{\text{Br}_2}$		
65	65	6.5	50	0.30
65	140	6.5	108	0.32
54	140	5.4	130	0.31
35	140	3.5	200	0.325

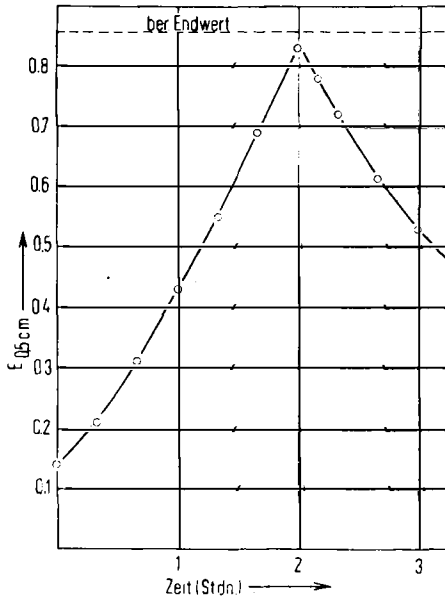
Interessant ist der Extinktionsverlauf der Abbild. 3. Der Versuch wurde mit 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-acetoxy-pregnan-dion-(11.20) (II) in Gegenwart von 0.1 Moläquiv. elementarem Brom und 1 Moläquiv. *N*-Brom-succinimid durchgeführt. Die Brommenge steigt nach (6) und (7) solange an, bis das *N*-Brom-succinimid verbraucht ist, um dann wieder abzufallen, da nach einem Umsatz der Hydroxylverbindung von 50% unter diesen Bedingungen nur noch (6) abläuft. Das spitze Maximum unterstreicht nochmals die hohe Geschwindigkeit der Reaktion (7). Die erreichte Höhe, die mit der berechneten nahezu übereinstimmt, zeigt, daß bis zu diesem Zeitpunkt praktisch kein Brom für Substitutionsreaktionen, z. B. durch Bromierung der entstehenden Ketoverbindung, verlorengegangen ist.

Man erwartet nach (6) und (7), daß mit reinsten Reagenzien, d. h. bei Abwesenheit von Brom, die Oxydation nicht bzw. sehr verzögert einsetzt. Das entsprechende Experiment (3, Abbild. 1) bestätigt diese Folgerung. Man versteht nun die schwankenden Ergebnisse der Ansätze in Abbild. 1. Der Reaktionsablauf wird durch unkontrollierte Spuren Brom, die z. B. in den verschiedenen Chargen *N*-Brom-succinimid enthalten sind, bestimmt. Ein definierter Bromzusatz am Reaktionsbeginn macht die Reaktionszeit reproduzierbar, was für die technische Auswertung der Reaktion einen entscheidenden Fortschritt darstellt, insbesondere bei partiellen Oxydationen<sup>4)</sup>.

<sup>3)</sup> R. E. BUCKLES, B. T. SIMPSON und W. F. EDGELL, *J. org. Chemistry* **23**, 483 [1958].

<sup>4)</sup> G. LANGBEIN, B. STEINERT und A. SCHUBERT, *Dtsch. Pat. (DDR)* 21 610 vom 2. 3. 1959; *C.* 1962, 7994.

Die Oxydation mit Bromamiden und Bromimiden ist damit auf die Oxydation mit Brom zurückgeführt. Für letztere liegen ausführliche mechanistische Untersuchungen an Äthanol bereits vor.



Abbild. 3. Zeitliche Änderung der Extinktion bei 480  $m\mu$  während der Oxydation des 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-acetoxy-pregnan-dions-(11.20) (II) mit 1 Moläquiv. *N*-Brom-succinimid (NBS) und einem definierten Bromzusatz von 0.10 Mol  $Br_2$  pro Mol II in Methanol bei 23°. Anfangskonzentrationen:  $c_{II} = 0.065$  Mol/l,  $c_{NBS} = 0.065$  Mol/l,  $c_{Br_2} = 0.0065$  Mol/l

ST. BUGARSKY<sup>5)</sup> zeigte, daß der Reaktionsablauf durch Bromidionen verzögert wird, weil diese einen Teil des  $Br_2$  in  $Br_3^-$  überführen, welches nicht mehr zur Oxydation befähigt ist. L. FARKAS und Mitarbb.<sup>6)</sup> schlossen aus der pH-Abhängigkeit, daß die unterbromige Säure keine Rolle spielen kann. Drei mit den kinetischen Daten zulässige Reaktionsmechanismen werden diskutiert:

- Primäre Esterbildung mit unterbromiger Säure und Spaltung des Esters zum Aldehyd,
- direkter Angriff des Broms auf die C—H-Bindung,
- Substitution des Wasserstoffs am Kohlenstoff durch das Brom und Zerfall der 1-Brom-1-hydroxy-Verbindung.

L. KAPLAN<sup>7)</sup> bewies mit dem bei  $CH_3-CHTOH$  und  $CH_3-CD_2OH$  beobachteten Isotopeneffekt, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Spaltung der C—H-Bindung ist. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der früheren Autoren ergibt sich, daß der Unterbromigsäureester mit Sicherheit nicht Zwischenstufe ist, sondern daß die Reaktion im direkten Angriff des Broms auf das Wasserstoffatom am Kohlenstoff besteht, wobei letzteres als Hydridion abgelöst wird. Die Unfähigkeit des  $Br_3^-$  zur Oxydation wird auf gegenseitige Abstoßung der Reaktionspartner zurückgeführt<sup>8)</sup>.

<sup>5)</sup> Z. physik. Chem. **71**, 705 [1910].

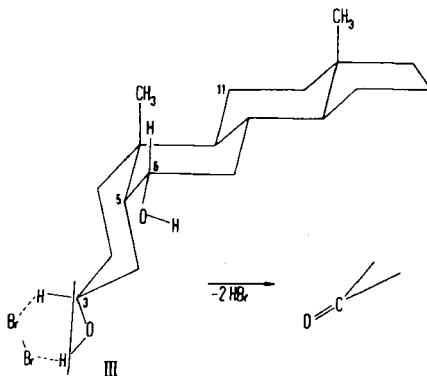
<sup>6)</sup> L. FARKAS, B. PERLMUTTER und O. SCHÄCHTER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2829 [1949].

<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. **80**, 2639 [1958].

<sup>8)</sup> L. KAPLAN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4645 [1954].

Nach unseren Ergebnissen<sup>2)</sup> verhalten sich sekundäre und primäre Alkohole gleich; man darf also die am Äthanol gewonnenen Erkenntnisse übertragen. Streng bewiesen wurde dies durch C. G. SWAIN und Mitarbb.<sup>9)</sup> durch Bestimmung und Auswertung der Isotopeneffekte der Bromoxydation verschieden deuterierter Propanole-(2) und Fluorpropanole-(2). Wir stellen uns vor, daß für einen Hydridionenübergang eine starke Annäherung der Reaktionspartner Voraussetzung ist, so daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Oxydation mit Brom in den Fällen, wo sterische Fragen im Vordergrund stehen, von der Möglichkeit der Annäherung des großen Brommoleküls an das vom Kohlenstoff abzulösende Wasserstoffatom bestimmt wird, im Gegensatz zu den die Chromsäureoxydation bestimmenden Faktoren, die als „strain relief“ beim Übergang von der Hydroxylverbindung zur Carbonylverbindung erkannt worden sind<sup>10, 11)</sup>.

Diese Vorstellung erklärt eine große Zahl von Beobachtungen, die bei der Oxydation von Hydroxylgruppen an Steroiden gemacht wurden. Beachtet man, daß in 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ - oder 11 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden jeweils das  $\beta$ -ständige Wasserstoffatom mit dem Bromatom in Wechselwirkung treten muß, so erkennt man ohne weiteres (s. Formel III), daß dies beim 3 $\beta$ -H-Atom leicht, beim 6 $\beta$ -H-Atom schwieriger und beim 11 $\beta$ -H-Atom nicht mehr möglich ist. Die Ablösungsgeschwindigkeit des 3 $\beta$ -H-Atoms der 5 $\beta$ -H-Reihe ist nach unseren Ergebnissen 20 bis 600mal größer als die des 6 $\beta$ -H-Atoms, während vom 11 $\beta$ -H-Atom bekannt ist, daß es sich überhaupt nicht mit „N-Bromsuccinimid“ ablösen läßt<sup>12)</sup>. Die gleiche Reihenfolge mit anderen Zahlen findet man bei der Oppenauer-Oxydation der zugehörigen Hydroxylgruppen, bei der bekanntlich ein Hydridion innerhalb eines ringförmigen Übergangszustandes wandert. Andererseits steht in 6 $\beta$ -Hydroxy-steroiden das abzulösende Wasserstoffatom äquatorial, ist also für das Bromatom leichter zugänglich als beispielsweise das axial stehende H-Atom am Kohlenstoffatom 3, so daß mit Brom zuerst die 6-Stellung oxydiert wird<sup>13)</sup>. Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel ist die Beobachtung, daß die sonst so glatt zu oxydierende 3 $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe in 5 $\alpha$ -H-Steroiden nicht mehr oxydiert



<sup>9)</sup> C. G. SWAIN, R. A. WILES und R. F. W. BADER, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1945 [1961].

<sup>10)</sup> J. SCHREIBER und A. ESCHENMOSER, Helv. chim. Acta **38**, 1529 [1955].

<sup>11)</sup> H. KWART und P. S. FRANCIS, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2116 [1959].

<sup>12)</sup> A. R. HANZE, G. S. FONKEN, A. V. MCINTOSH JR., A. M. SEARCY und R. H. LEVIN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3179 [1954].

<sup>13)</sup> L. F. FIESER und S. RAJAGOPALAN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3935 [1949]; **72**, 5530 [1950].

wird, wenn durch ein  $5\alpha$ -ständiges Halogenatom die Ablösung des  $3\alpha$ -ständigen H-Atoms verwehrt wird<sup>14)</sup>.

Diese Feststellungen schließen den Mechanismus c) von L. FARKAS und Mitarbb.<sup>6)</sup> aus; denn bei einer bimolekular verlaufenden Substitution des H-Atoms erwartet man die Annäherung des Brommoleküls von der dem H-Atom abgewandten Seite und damit eine Umkehrung der gefundenen Reihenfolge.

Im Zusammenhang mit den Parallelen zur Oppenauer-Oxydation schlagen wir den cyclischen Übergangszustand III vor. Die Oxydation mit Brom sollte quantitative Aussagen über die Zugänglichkeit des H-Atoms ermöglichen, das am hydroxyltragenden C-Atom steht. Diese Aussage sollte sich somit zur Konformationsanalyse nutzen lassen. Auch bei der Oxydation des Propanols-(2) (erforderliche Menge etwa 1 mg) und der des Cyclohexanols (erforderliche Menge etwa 4 mg) werden gut auswertbare Kurven erhalten, so daß die Oxydationsmethode mit Brom in Gegenwart einer NBr-Verbindung als Mikromethode vielfältig anwendbar sein dürfte.

Nach L. FARKAS, B. PERLMUTTER und O. SCHÄCHTER<sup>6)</sup> und L. KAPLAN<sup>7)</sup> verläuft die Aldehydoxydation mit Brom nach dem gleichen Mechanismus, wobei der Aldehyd in der Hydrat- oder Halbacetalform umgesetzt wird. Die von H. S. ISBELL und W. PIGMAN gefundene und von B. PERLMUTTER-HAYMAN und A. PERSKY<sup>15)</sup> bestätigte größere Oxydationsgeschwindigkeit der  $\beta$ -D-Glucose gegenüber der  $\alpha$ -D-Glucose bei der Umsetzung mit Brom verlangt eine andere Konformationsformel für die D-Glucose, als sie von R. E. REEVES<sup>16)</sup> vorgeschlagen worden ist. Die  $\beta$ -D-Glucose mit dem 35 mal größeren  $k$ -Wert sollte ein äquatoriales H-Atom am Kohlenstoffatom 1 tragen (z. B. realisiert in der Konformation 1C von REEVES<sup>16)</sup>). Die Hydroxylgruppen nehmen dann allerdings die axiale Lage ein, deren Bevorzugung in diesem Gleichgewicht durch die mehrfache Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbindung erklärt werden könnte.

Außer dem definierten Bromanfangswert ist der Zusatz einer NBr-Verbindung deshalb erforderlich, weil sie nach (7) das HBr aus der Reaktionslösung entfernt und so ein praktisch neutrales Reaktionsmedium schafft. Die säurekatalysierte Bromierung der entstehenden Ketone wird dadurch völlig unterbunden. Bromidionen stören, weil sie einen Teil des  $\text{Br}_2$  zu  $\text{Br}_3^\ominus$  binden<sup>5)</sup> und so zu Abweichungen vom theoretischen Kurvenverlauf führen. Es genügt deshalb nicht, ein protonenabfangendes Mittel, etwa Pyridin<sup>12,17)</sup>, zuzusetzen, weil damit die Störung durch die Bromidionen nicht beseitigt wird. Die Basizität des Pyridins reicht nach unseren Ergebnissen nicht aus, Reaktion (7) zu unterbinden. Einen auswertbaren Kurvenverlauf erhält man immer, wenn man beide Partner des HBr durch ein Oxydationsmittel entfernt, das die Hydroxylverbindung nicht angreift. Geeignet sind hier außer den NBr-Verbindungen z. B. noch Persäuren. Mit ersteren erhält man aber besser auswertbare Autokatalyse-Kurven; sie sind den mit Persäuren erhaltenen Kurven vorzuziehen.

<sup>14)</sup> MERCK & CO., INC., Rahway (Erf.: F. A. CUTLER JR.), D. A. S. 1038041 vom 3. 2. 1956; C. 1959, 16840.

<sup>15)</sup> J. Amer. chem. Soc. 82, 276 [1960].

<sup>16)</sup> J. Amer. chem. Soc. 72, 1499 [1950].

<sup>17)</sup> C. G. STUCKWISCH, G. G. HAMMER und N. F. BLAU, J. org. Chemistry 22, 1678 [1957].

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Beispiel für die Durchführung eines Versuches der Abbildungen 1 bis 3:* 55.5 mg 3.17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-brom-pregnan-dion-(11.20) (I) werden in etwa 1 ccm Methanol unter Erwärmung gelöst. Diese Lösung wird auf die Reaktionstemperatur (z. B. 23°) abgekühlt und quantitativ in eine 0.5-cm-Küvette übergeführt, die 50 mg NBS oder 39 mg NBA enthält. Die jeweilige Brommenge wird als 0.1 molare methanol. Bromlösung zupipettiert (z. B. 0.13 ccm bei  $z = 10\%$  der Steroidkonzentration). Dieser Zeitpunkt gilt als Reaktionsbeginn. Dann wird sofort mit Methanol auf 2 ccm aufgefüllt und durch Umschütteln das NBS in Lösung gebracht. In der verdunstungssicheren Küvette wird die Extinktion bei 480  $m\mu$  gegen Methanol als Vergleichsflüssigkeit gemessen und gegen die Zeit aufgetragen (Abbild. 1 bis 3). Bei allen Arbeitsgängen und während der Reaktion wird das Gemisch weitgehend vor Licht geschützt. Durch die bei der Extinktionsmessung erforderlichen kurzzeitigen Durchstrahlungen der Reaktionslösung wurden keine Störungen beobachtet.

Bei sehr rasch verlaufenden Oxydationen arbeitet man in größerer Verdünnung. Zum Beispiel wird eine Lösung von 4 mg Cyclohexanol in 3.6 ccm 70-proz. Methanol unter Lichtausschluß mit 21.3 mg NBS versetzt. Nach dem Lösen des NBS werden 0.4 ccm einer 0.01 molaren Bromlösung in 70-proz. Methanol zupipettiert (Zeitpunkt 0). Die Lösungen werden gut vermischt, in eine 1-cm-Küvette gegossen und diese verdunstungssicher verschlossen. Die Küvette wird dann schnell in das Universal-Spektralphotometer des VEB Carl Zeiss, Jena, mit temperierbarem Küvettenhalter gebracht, in dem die Temperatur durch Thermostaten konstant gehalten wird. Die Extinktion bei 480  $m\mu$  wird gegen Methanol als Vergleichslösung gemessen.

Das zu den Oxydationsversuchen verwendete Methanol wurde vorher folgendermaßen gereinigt: Nach einmaliger Destillation werden dem Methanol 10 g KOH und 10 g Zinkstaub je Liter zugesetzt, das Gemisch wird unter Durchleiten eines Stickstoffstromes 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann unter Stickstoff abdestilliert.

Die Art des „indifferenten“ Lösungsmittels und dessen Wassergehalt haben Einfluß auf die  $k$ -Werte (s. Tab. 2). Vergleichende Untersuchungen sind deshalb nur zulässig, wenn die Reaktionsmedien übereinstimmen.

Tab. 2.  $k$ -Werte der 3-ständigen Hydroxylgruppe des 3.6.17 $\alpha$ -Trihydroxy-21-acetoxy-pregnanon-(20) (IV) in verschiedenen „indifferenten“ Reaktionsmedien bei 26°

Anfangskonzentrationen in mMol/l			Reaktionsmedien	$k$ in l Mol <sup>-1</sup> Min. <sup>-1</sup>
$c_{IV}$	$c_{NBS}$	$c_{Br_2}$		
50	250 <sup>a)</sup>	5	tert.-Butylalkohol	0.38
65	195	6.5	Methanol, absol.	0.50
65	gesätt.	6.5	Methanol mit 0.5% Wasser	0.54
65	gesätt.	6.5	Methanol mit 5% Wasser	0.74
65 <sup>b)</sup>	gesätt.	6.5	Methanol mit 50% Wasser	2.3

a) *N*-Brom-acetamid.

b) Bis auf eine Trübung gelöst.

#### Zur Auswertung der Meßergebnisse

Um aus den gemessenen Extinktionen auf die Bromkonzentration und die Ketonkonzentration schließen zu können, stellt man eine Eichkurve auf unter Bedingungen, die denen der Oxydationsversuche möglichst ähnlich sind.

Die Umkehrbarkeit der Gleichung (7) läßt voraussehen, daß die größten Störungen am Reaktionsende zu erwarten sind, wenn sich die Konzentration an Brom und NH-Ver-

bindung dem Maximum und die der NBr-Verbindung dem Minimum nähert. Die Störung kann durch größeren Überschuß an NBr-Verbindung vermindert werden. Um die Komponenten Br<sub>2</sub>, NH- und NBr-Verbindung in der Eichlösung den Versuchsbedingungen möglichst einfach anpassen zu können, werden drei Lösungen bereitet, die kurz vor der Messung des Eichwertes im geeigneten Verhältnis gemischt und mit Lösungsmittel auf z. B. 10.00 ccm aufgefüllt werden.

Die unbeständigste Lösung ist die des Broms im reinen Lösungsmittel. Für genaue Untersuchungen ist es vorteilhaft, die gewünschte definierte Brommenge nach Gleichung (7) aus einer wesentlich titerbeständigeren HBr-Lösung und einer entsprechend gewählten NBr-Lösung erst in der Eichlösung oder dem Reaktionsgemisch zu erzeugen.

Die Meßwellenlänge 480 m $\mu$  wurde willkürlich gewählt. Im Absorptionsmaximum (384 m $\mu$  in 70-proz. Methanol) absorbieren Bromlösungen fast viermal stärker als bei 480 m $\mu$ . Man kann also durch Variation der Wellenlänge bei gleicher Schichtdicke auch mit wesentlich verdünnteren Lösungen und damit kleineren Substanzmengen den Oxydationsverlauf photometrisch beobachten. Man wird je nach der Art der zu untersuchenden Substanz ein Optimum zwischen Reaktionszeit, Substanzmenge und Meßgenauigkeit anstreben.

Die Berechnung des  $k$ -Wertes erfolgt nach Gleichung (3) oder (5). Sollen verschiedene Substanzen untereinander verglichen werden oder sollen sie auf eine bekannte, z. B. Cyclohexanol oder Propanol-(2) bezogen werden, so ist (3) besonders vorteilhaft, weil die Kurven ein Stück enthalten, das nahezu eine Gerade darstellt, deren Steigung direkt den Quotienten  $dc/dt$  ergibt. Mit den Koordinaten des Wendepunktes (W)  $c_{\text{Br}_2, \text{W}} = \frac{a+z}{2}$  erhält man daraus

$$k = - \frac{dc/dt}{c_{\text{Br}_2, \text{W}} \cdot c_{\text{OH}, \text{W}}} \quad (8)$$

Für übereinstimmende Anfangsbedingungen ist  $k$  der Steigung direkt proportional, so daß es genügt, letztere zu vergleichen.