

# VERGLEICH VERSCHIEDENER AUSWERTEMETHODEN FÜR GLEICHGEWICHTE SCHWACHER MOLEKÜLKOMPLEXE

H. STAMM,\* W. LAMBERTY<sup>1</sup> und JÜRGEN STAFFE<sup>1</sup>

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D 6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

(Received in Germany 13 January 1976, Received in the UK for publication 8 April 1976)

**Zusammenfassung**—Die auf Computer gestellte Auswertung von 1:1-Molekülkomplex-Messdaten (NMR) nach vier Methoden—den iterativ verbesserten Scatchard- und Hanna-Ashbaugh-Methoden ( $Sc_{IT}$  und  $H-A_{IT}$ ) sowie der Drago-Methode (Dr) und der Methode nach Cresswell-Allred (C-A)—kann bei guten Messdaten im richtigen Sättigungsbereich genau übereinstimmende Komplex-Parameter liefern. Je fehlerhafter die Messreihe wird, desto stärkere Abweichungen in den Resultaten können nach verschiedenen Auswertemethoden auftreten. In diesem Falle ergab die C-A-Methode Resultate mit den kleinsten mittleren Abweichungen (bezüglich der gemessenen Shiftwerte), die sich auch in einer weiteren trial-and-error-Suche nicht mehr verbessern liessen.

**Abstract**—The computerized evaluation of experimental data (NMR) of a 1:1 molecular complex by four methods—the iterative improved Scatchard and Hanna-Ashbaugh methods ( $Sc_{IT}$  and  $H-A_{IT}$ ), the Drago method (Dr), and the method of Cresswell-Allred (C-A)—is able to yield exactly the same complex parameters provided that good experimental data in the proper range of the degree of saturation are used. The more faulty the experimental data are, the more divergent may be the results obtained by different methods of evaluation. In this case the C-A method yielded results with the smallest average deviations (concerning the measured shift data), which even could not be improved in a further trial-and-error search.

Für Komplexgleichgewichte der Art  $A + D \rightleftharpoons AD$  wurden häufig bei denselben Komplexpartnern A und D von verschiedener Seite nach gleichen oder verschiedenen Untersuchungsmethoden<sup>2</sup> abweichende Parameter gefunden. Die inzwischen recht umfangreiche Literatur<sup>3-8</sup> zieht dafür eine Reihe verschiedener Ursachen zur Erklärung heran. Abgesehen von dem selbstverständlichen Einfluss der gewählten Einheiten,<sup>3</sup> abgesehen von dem Problem des Verschiebungsnulldpunktes (Standardsignal, Referenzsignal) und abgesehen von den grundsätzlichen Grenzen aller Methoden,<sup>7,9</sup> sollte unseres Erachtens einer Analyse von derartigen Diskrepanzen ein genauer Vergleich der verschiedenen Auswertemethoden vorausgehen, was unseres Wissens bisher noch nicht geschehen ist.

Wir haben an Hand einer Literaturmessreihe eines uns interessierenden Komplexsystems die folgenden Auswertemethoden für NMR-Messreihen miteinander verglichen: die Methode nach Hanna-Ashbaugh<sup>10</sup> (H-A)—die auf Scatchard<sup>11</sup> zurückgehende, für NMR von Foster-Fyfe<sup>12</sup> umgewandelte Methode (Sc)—die von Cresswell-Allred<sup>13</sup> angegebene, vom Arbeitskreis Homer<sup>14,3b,4d</sup> sowie von Gammon-Smallcombe-Richards<sup>15</sup> vervollkommnete, sorgfältig analysierte und auf Computerberechnung gestellte Methode (C-A) und die von Rose-Drago<sup>16a,16b</sup> angegebene und später vom selben Arbeitskreis verbesserte<sup>16c,17</sup> Methode (Dr).

Das experimentelle Vorgehen ist für alle vier Methoden gleich: In  $m$  verschiedenen Lösungen mit gleichbleibender Totalkonzentration (Einwaagekonzentration)  $[A_0]$  an A und variierender Totalkonzentration  $[D_0]_i$  an D werden die Verschiebungsmittelwerte  $\delta_{OBS,i}$  gemessen. Der Verschiebungswert  $\delta_A$  für unkomplexiertes A wird in einer D-freien Lösung ermittelt. Gleichgewichtsquotient  $K$  und Komplexverschiebungswert  $\delta_{AD}$  sind aus den experimentellen Daten nach den vier Methoden zu bestimmen.

Zu unserem Vergleich verwenden wir neben den üblichen Bezeichnungen für Verschiebungswerte ( $\delta_A$ ,  $\delta_{AD}$ ) und Konzentrationen ( $[D]$ ,  $[A]$ ,  $[AD]$ ) folgende

Symbole und Gleichungen:

$$K = [AD]/([A] \times [D])$$

$$[A_0] = [A] + [AD]$$

$$[D_0] = [D] + [AD]$$

$\delta_{OBS}$  = gegen Standardsignal gemessener Verschiebungsmittelwert

$$\Delta\delta_{OBS,i} = \delta_{OBS,i} - \delta_A$$

$$\Delta\delta_{AD} = \delta_{AD} - \delta_A$$

$m$  = Zahl der Messproben bzw. Zahl der Messpaare  $[D_0]_i$ ,  $\Delta\delta_{OBS,i}$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ )

$$1/\Delta\delta_{OBS,i} = 1/(K \times [D]_i \times \Delta\delta_{AD}) + 1/K \quad (\text{ha})$$

$$\Delta\delta_{OBS,i}/[D]_i = -K \times \Delta\delta_{OBS,i} + K \times \Delta\delta_{AD} \quad (\text{sc})$$

$$u_i = [A_0] + [D_0]_i + 1/K$$

$$[AD]_i = u_i - \sqrt{u_i^2 - 4 \times [A_0] \times [D_0]_i/2} \quad (\text{ca})$$

$$\frac{1}{K} = \frac{(\Delta\delta_{AD} - \Delta\delta_{OBS,i}) \times \{[D_0]_i - (\Delta\delta_{OBS,i} \times [A_0]/\Delta\delta_{AD})\}}{\Delta\delta_{OBS,i}} \quad (\text{dr})$$

$$\Delta\delta_{AD,i} = \Delta\delta_{OBS,i} \times \{2[A_0]/(u_i - \sqrt{u_i^2 - 4 \times [A_0] \times [D_0]_i})\} \quad (\text{dr}_{inv})$$

$$\overline{\Delta\delta_{AD}} = \frac{\sum \Delta\delta_{AD,i}}{m}$$

Bei H-A und Sc lassen sich mit der Näherung  $[D] = [D_0]$  nach (ha) bzw. (sc) aus Steigung und Ordinatenabschnitt linearer Funktionen  $K$  und  $\Delta\delta_{AD}$  ermitteln. Der Näherungsfehler ist um so geringer, je besser die Bedingung  $[D] \gg [AD]$ <sup>9b</sup> oder die noch engere aber leichter im voraus zu berücksichtigende Bedingung  $[D_0] \gg [A_0]$  erfüllt ist.

C-A basiert auf einer trial-and-error-Prozedur. Mit einem Probiervwert für K wird für jedes Messpaar  $i$  der Messreihe das zugehörige (fiktive)  $[AD]_i$  nach (ca) berechnet. Dann kann jeweils zu diesem vorgegebenen K-Wert für die ganze Messreihe ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) die beste lineare Funktion (Ausgleichsgerade)  $\Delta\delta_{OBS,i} = \alpha \times [AD]_i / [A_0]$  nach der kleinsten Fehlerquadratsumme ermittelt werden.—Diese Prozedur wird mit immer neuen Probierverten für K solange wiederholt, bis durch Vergleich die niedrigstmögliche Fehlerquadratsumme gefunden ist, d.h. damit auch derjenige K-Wert, der für die experimentellen Daten die beste lineare Funktion  $\Delta\delta_{OBS,i} = \Delta\delta_{AD} \times [AD]_i / [A_0]$  ergibt. Dieser K-Wert ist das beste K und die zugehörige Steigung  $\alpha$  ist  $\Delta\delta_{AD}$ .

Das Prinzip von Dr besteht dagegen darin, für jedes einzelne Messpaar  $\Delta\delta_{OBS,i}$ ,  $[D_0]$ , den durch (dr)† oder eine ähnlich abgeleitete Gleichung gegebenen Zusammenhang zwischen K und  $\Delta\delta_{AD}$  als Funktion darzustellen. Jedes Messpaar  $i$  ergibt eine andere Funktion. Die verschiedenen Funktionen müssen sich im Idealfall in einem Punkt kreuzen, dessen Koordinaten K und  $\Delta\delta_{AD}$  liefern.—Dieser Idealfall wird jedoch wohl nie erreicht. Stattdessen wurde in den älteren Arbeiten<sup>16a,16b</sup> aus den—nicht immer vollzähligen— $\binom{m}{2}$  Schnittpunkten von jeweils zwei Funktionen ein Mittelwert gebildet, dessen Koordinaten die beiden Parameter liefern. Diese Mittelwertbildung hat so offensichtliche Mängel, auch nach Eliminierung der ausserhalb des Hauptschnittareals liegenden Schnittpunkte<sup>16a,16b</sup>, dass sie vom Arbeitskreis Drago bald ersetzt wurde durch ein weniger stark von Ausreissern abhängiges und weniger willkürliches Verfahren,<sup>17,16c</sup> bei dem alle  $m$  Funktionen gleichzeitig berücksichtigt werden und keine Messpaarkombination eliminiert werden muss. Statt des Schnittpunktmittelwertes wird ein Abszissenwert ober Ordinatenswert grösstmöglicher Übereinstimmung aller  $m$  Funktionswerte gesucht, indem z.B. für vorgegebenes  $\Delta\delta_{AD}$  aus allen  $m$  zugehörigen Funktionswerten der Mittelwert  $\bar{K}^{-1}$  und die Summe der Fehlerquadrate  $\sum (\bar{K}^{-1} - K_i^{-1})^2$  gebildet wird. Derjenige vorgegebene Wert  $\Delta\delta_{AD}$ , der die kleinste Fehlerquadratsumme liefert, und der zugehörige Mittelwert  $\bar{K}^{-1}$  sind die Lösung.—Prinzipiell muss diese Methode natürlich genauso auf andere Funktionen als (dr) anwendbar sein, etwa auf

$$K = f(\Delta\delta_{AD}) \text{ oder } \Delta\delta_{AD} = f(K).$$

C-A und Dr sind in dieser Form nicht *a priori* mit einem Näherungsfehler behaftet. Andererseits sollte sich der Näherungsfehler der beiden Benesi-Hildebrand-ähnlichen Methoden Sc und H-A nachträglich durch Iteration beseitigen lassen, indem zunächst unter Anwendung der Methode der kleinsten Fehlerquadrate für lineare Funktionen in bekannter Weise,<sup>10-12</sup> mit der Näherung  $[D] = [D_0]$  aus (ha) bzw. (sc) K und  $\Delta\delta_{AD}$  ermittelt werden (1. Näherung). Aus diesem Wert für K sowie den Experimentaldaten  $[A_0]$  und  $[D_0]$ , ist dann  $[AD]_i$  und  $[D]_i$  für jedes  $i$  direkt zu berechnen. Mit diesen Werten  $[D]_i$  wird aus (ha) bzw. (sc) erneut K und  $\Delta\delta_{AD}$  bestimmt (2. Näherung), daraus erneut  $[AD]_i$  und  $[D]_i$  berechnet und die Prozedur so oft wiederholt, bis zwei aufeinanderfolgende Iterationsschritte dieselben Werte

für K liefern. Konkret haben wir (bei einem K-Wert von ca. 0.1 l/mol) die Iteration abgebrochen, sobald sich zwei aufeinanderfolgende K-Werte von höchstens  $10^{-5}$  l/mol unterschieden. Wie sich in der Folge zeigte, führen bei dem niedrigen K-Wert des weiter unten analysierten Systems schon zwei Iterationsschritte zu den näherungsfehlerfreien Parametern, die gegenüber den Werten der 1. Näherung um ca. 0.2% verbessert waren.† Die so nach Sc<sub>IT</sub> und H-A<sub>IT</sub> ermittelten Iterationsendwerte waren zu vergleichen mit den nach C-A und Dr bestimmten Parametern.

Wegen des grossen Rechenaufwandes wurde für alle vier nunmehr näherungsfehlerfreien Methoden ein Grossrechner benutzt. Wir haben entsprechende Rechenprogramme entwickelt und in Algol geschrieben, und zwar in der Version, die z. Zt. am Universitätsrechenzentrum Karlsruhe gültig ist.

Für Dr wurde dabei die verbesserte<sup>16c,17</sup> Methode zugrundegelegt mit der grundsätzlich zulässigen Änderung, dass die inverse Funktion  $\Delta\delta_{AD} = f(K)$  benutzt wurde. Ein willkürlicher Anfangswert (ANFANG) wird für K eingelesen und eine Änderungsgrösse  $F = 0.5$  gesetzt. Nach Gleichung (dr<sub>inv</sub>) wird aus  $K = \text{ANFANG}$  sowie  $[A_0]$  und  $[D_0]_i$  für jeden Messpunkt das zugehörige (fiktive)  $\Delta\delta_{AD,i}$  berechnet. Über den Mittelwert  $\Delta\delta_{AD}$  und die Abweichungen  $ABW_i = \Delta\delta_{AD,i} - \Delta\delta_{AD}$  wird die Fehlerquadratsumme  $SUMNEU = ABW_i^2$  gebildet, deren Minimierung durch Variierung von K angestrebt wird.  $SUMNEU$  wird als  $SUM = SUMNEU$  gespeichert. Wenn  $SUMNEU < MINSUM$  ( $MINSUM$  ist der bis dahin gefundene kleinste Wert für  $SUMNEU$ ), so wird  $MINSUM$  dieser neue  $SUMNEU$ -Wert zugewiesen sowie K als  $MINK$  und  $\Delta\delta_{AD}$  als  $MINY$  gespeichert. Als neuer Wert für K wird  $K \times (1 - F)$  eingesetzt und daraus  $\Delta\delta_{AD,i}$  (für alle  $i$ ),  $\Delta\delta_{AD}$  und  $SUMNEU$  berechnet. Falls jetzt  $SUMNEU = SUM$ , so wird  $F = F/2$  gesetzt, und falls  $SUMNEU > SUM$ , so wird  $F = -F$  gesetzt. Als neuer Wert für K wird anschliessend  $K \times (1 - F)$  eingesetzt usw. Abgebrochen wird die Rechnung, sobald  $|MINSUM - SUMNEU| < MINSUM \times 10^{-8}$  wird.

Nach demselben Prinzip wurde das Programm für C-A geschrieben. Ein willkürlicher Anfangswert (ANFANG) wird für K eingelesen und eine Änderungsgrösse  $F = 0.5$  gesetzt. Mit diesem K werden wie oben angegeben alle zugehörigen  $[AD]_i$ , sowie  $\alpha$  berechnet. Die Fehlerquadratsumme  $SUM3$  wird als  $SUMALT = SUM3$  gespeichert. Als neuer Wert für K wird  $K \times (1 - F)$  eingesetzt und dann werden erneut  $[AD]_i$ ,  $\alpha$  und  $SUM3$  berechnet. Falls nun  $SUM3 > SUMALT$ , so wird  $F = -0.5 F$  gesetzt. Anschliessend wird für K der neue Wert  $K \times (1 - F)$  eingesetzt usw. Abgebrochen wird die Rechnung, sobald  $|SUMALT - SUM3| < 10^{-7}$ .

$$SUM3 = \sum \left( \frac{[AD]_i}{[A_0]} \alpha - \Delta\delta_{OBS,i} \right)^2$$

Bei den so erstellten Dr- und C-A-Programmen lieferten verschiedene ANFANG-Werte stets dieselben Endresultate.

Wir haben die vier Programme ausprobiert an einer Messreihe von Hanna und Rose<sup>4b</sup> (Messwerte s. Tabelle 1) über die Komplexbildung von Coffein mit Benzol in Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel, wobei die Computerberechnungen mit doppelter Genauigkeit durchgeführt wurden. Die in den Tabellen 2-13 aufgeführten Parameter sind bewusst mit mehr wertführenden Stellen angegeben, als der Messgenauigkeit entspricht.

†Geschrieben in der nach Seite 9223 Lit.<sup>16c</sup> offensichtlich verwendeten reziproken Form.

‡Bei grösseren K-Werten kann sich die iterative Verbesserung stärker auswirken.

Tabelle 1. Experimentelle Daten, die den Berechnungen zugrunde liegen. Nach Lit.,<sup>4b</sup> umgerechnet auf Molarität

Messpaar i	[D <sub>0</sub> ], mol/l	Δδ <sub>OBS.</sub> , Hz
1	0.9060	8.5
2	1.1641	10.8
3	1.6301	14.5
4	2.3024	19.3
5	2.8631	22.8
6	3.5440	26.8
7	4.4232	31.2
8	5.0414	34.1
9	5.8637	37.5

Die berechneten Parameter werden in Tabelle 2 miteinander und mit dem Literaturwert verglichen. Die von den beiden Autoren selbst angegebenen Werte ( $K = 0.130 \pm 0.007$  und  $\Delta\delta_{AD} = 128 \pm 9$  Hz) sind mit unseren Werten nicht direkt vergleichbar, da von ihnen Molenbruch bzw. Molalität verwendet wurde. Molalitäten werden jedoch nach unserer Meinung dem Massenwirkungsgesetz nur in sehr kleinen Konzentrationen gerecht. Inzwischen herrscht darüber wohl ziemlich allgemein Konsensus, nicht jedoch über die Frage, ob Molenbrüche oder Molalitäten als Konzentrationsmass vorzuziehen sind. Wie auch einige andere Autoren<sup>18</sup> halten wir die Verwendung von Molaritätseinheiten für das korrektere Vorgehen (jedenfalls bei schwachen Komplexen und ähnlichen Gleichgewichten) und geben im Anhang auch eine Begründung dafür.

Entsprechende Kritik wurde von Slejko und Drago<sup>3d</sup> an der Auswertung von Hanna und Rose geübt. Slejko und Drago berechneten aus den experimentellen Daten von Hanna und Rose auf Molaritätsbasis die in der Tabelle 2 angegebenen Literaturwerte, wobei ihnen für K ein Kommafehler unterlief. Wir haben den um eine Dezimale korrigierten Wert wiedergegeben.

#### Rechenergebnisse, ihre Diskussion und die Simulation von Fehlern

Die Übereinstimmung zwischen den vier Methoden für die komplette Messreihe (Tabelle 2) ist schlechter, als man bei fehlerfreien Methoden erwartet. Kleinsten (H-A<sub>IT</sub>) und grösster (C-A) K-Wert differieren um 5%.

Wir haben daraufhin zunächst untersucht, welchen Einfluss das Fortlassen von Messpaaren auf die Rechenresultate hat. Lässt man nacheinander die ersten 4 Messpaare (i = 1, 2, 3, 4) fort, ergibt sich eine ausgezeichnete Übereinstimmung der vier Methoden (Tabelle 3). Die Differenz liegt in jeder der 4 unteren Zeilen der Tabelle 3 unter 1%, in allen 4 unteren Zeilen zusammengenommen bei maximal 2%. Bei der Berechnung aus den Messpaaren 2-9 (2. Zeile Tabelle 3) ist die grösste Differenz 0.3%. Diese verbesserte Übereinstimmung bei Wegfall des Messpaares mit kleinstem [D<sub>0</sub>] erinnert an die

Tabelle 3. K-Werte der Originalmessreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Fortlassung von Messpaaren mit kleinem [D<sub>0</sub>]

Messpaar	CA	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1-9	0.10778	0.10637	0.10612	0.10281
2-9	0.10856	0.10879	0.10870	0.10848
3-9	0.10862	0.10916	0.10906	0.10939
4-9	0.10839	0.10894	0.10882	0.10932
5-9	0.10748	0.10754	0.10743	0.10730

grundsätzlichen Messbereichskriterien von Person<sup>9a</sup> und Deranleau.<sup>9b</sup> Danach sind Messungen bei zu kleinem und zu grossem Sättigungsgrad ( $[AD]/[A_0]$ ) grundsätzlich mit grosser Unsicherheit behaftet. Die Messreihe 2-9 erstreckt sich zwischen den Sättigungsgraden 0.112 (Messpaar 2) und 0.389 (Messpaar 9). Somit wäre eine entsprechende Unsicherheit für Messpaar 1 sicherlich gegeben. Damit drängt sich der Verdacht auf, dass Mängel an einer Messreihe zu mangelnder Übereinstimmung der vier Methoden führen.

Bei Fortlassung der letzten Messpaare (Tabelle 4) wird die Übereinstimmung immer schlechter. In der untersten Zeile beträgt die grösste Differenz bereits 10%. Die Ungenauigkeit des ersten Messpaares schlägt hier immer stärker zu Buche und gleichzeitig wird der Messbereich (erfasst durch die Sättigungsgrade) immer ungünstiger. Am empfindlichsten reagiert H-A<sub>IT</sub> auf den Fehler des 1. Messpaares, was bereits in Tabelle 3 erkennbar war. Die zu Tabelle 3 und 4 gehörenden Komplexverschiebungswerte  $\Delta\delta_{AD}$  sind in den Tabellen 8 und 9 wiedergegeben.

Tabelle 4. K-Werte der Originalmessreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Fortlassung von Messpaaren mit grossem [D<sub>0</sub>]

Messpaar	CA	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1-9	0.10778	0.10637	0.10612	0.10281
1-8	0.10786	0.10605	0.10572	0.10203
1-7	0.10824	0.10570	0.10525	0.10099
1-6	0.10591	0.10376	0.10315	0.09885
1-5	0.10614	0.10265	0.10166	0.09646

Wir haben zur Kontrolle die Messwerte  $\Delta\delta_{OBS.}$  aus den jeweiligen ermittelten Parametern K und  $\Delta\delta_{AD}$  sowie [D<sub>0</sub>] und [A<sub>0</sub>] zurückberechnet. Die Übereinstimmung dieser rückberechneten Shift-Werte  $\Delta\delta_{BER.}$  mit den experimentellen Werten, gemessen am mittleren Fehler  $\chi$ , war um so besser, je besser die Resultate der vier Methoden übereinstimmten.

$$SIGDIFDQ = \sum (\Delta\delta_{BER.i} - \Delta\delta_{OBS.i})^2$$

$$\chi = \sqrt{\frac{SIGDIFDQ}{m-2}}$$

Tabelle 2. Berechnung von K und  $\Delta\delta_{AD}$  aus Tabelle 1 nach verschiedenen Methoden

	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>	Literaturwerte <sup>3d</sup>
K (l/mol)	0.10778	0.10630	0.10612	0.10281	0.1083 ± 0.001
Δδ <sub>AD</sub> (Hz)	96.87	97.81	97.95	100.45	98.2 ± 0.9

Hier wie bei allen folgenden Berechnungen lieferte das nach H-A<sub>IT</sub> ermittelte Wertepaar K und Δδ<sub>AD</sub> meistens den grössten mittleren Fehler und das nach C-A ermittelte Wertepaar stets den kleinsten mittleren Fehler, womit sich die C-A-Methode eindeutig als beste der vier Methoden erwies. Doch war bei jeder der unteren 4 Zeilen von Tabelle 3 (und Tabelle 8), d. h. bei optimalen Messdaten, der mittlere Fehler für alle vier Methoden praktisch gleich gross, wie schon aus den berechneten Summen der Abweichungsquadrate SIGDIFDQ in Tabelle 13 hervorgeht.

Der auf Grund der C-A-Parameter bestimmte mittlere Fehler x betrug für die komplette Messreihe (Messpaare 1-9) 0,056 Hz, für die anderen Zeilen der Tabelle 4 und 9 mehr als 0,060 Hz, für die Messreihe 2-9 (Fortlassung des 1. Messpaares) 0,038 Hz und für die anderen Zeilen von Tabelle 3 und 8 etwas mehr als 0,040 Hz. Auf jeden Fall ist hier der mittlere Fehler x kleiner als die Messgenauigkeit der Verschiebungswerte. Nach Fortfall des 1. Messpaares (Messreihe 2-9) gilt das sogar für die Einzelfehler. Die mittleren Fehler x bestätigen darüberhinaus die oben geäusserte Vermutung, dass Eliminierung des 1. Messpaares die Genauigkeit der Bestimmung von K und Δδ<sub>AD</sub> deutlich verbessert. Wir halten daher die Werte K = 0,1086 l/mol und Δδ<sub>AD</sub> = 96,4 Hz für die besten Parameter dieses Systems, die aus der Hanna-Rose-Messreihe direkt errechnet werden können.

In Fortführung des obigen Gedankens über einen Zusammenhang zwischen Übereinstimmung der vier Auswertemethoden und experimenteller Genauigkeit der Messreihe haben wir weiterhin die Originalmessreihe absichtlich mit deutlichen Fehlern versehen, wir haben Messfehler simuliert.

Wir haben jeweils einen einzelnen Shiftwert am Anfang (i = 1, Tabellen 5 und 10), in der Mitte (i = 5, Tabellen 6 und 11) und am Ende (i = 9, Tabellen 7 und 12) der Messreihe 1-9 um verschiedene Fehler verändert.

Tabelle 5. K-Werte Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol) Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 1

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1: ±0.0 Hz	0.10778	0.10637	0.10612	0.10281
+0.2 Hz	0.10904	0.11030	0.11016	0.11187
+1.0 Hz	0.11423	0.13315	0.12584	0.14774
+2.0 Hz	0.12103	0.17590	0.14417	0.19175

Tabelle 6. K-Werte Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol) Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 5

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
5: ±0.0 Hz	0.10778	0.10637	0.10612	0.10281
+0.2 Hz	0.10889	0.10643	0.10610	0.10204
+1.0 Hz	0.11330	0.10791	0.10567	0.09913
+2.0 Hz	0.11883	0.11266	0.10428	0.09577

Tabelle 7. K-Werte Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol) Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 9

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
9: ±0.0 Hz	0.10778	0.10637	0.10612	0.10281
+0.2 Hz	0.10583	0.10543	0.10517	0.10235
+1.0 Hz	0.09812	0.10198	0.10129	0.10056
+2.0 Hz	0.08872	0.09841	0.09626	0.09844

Table 8. Δδ<sub>AD</sub>-Werte (in Hz) der Originalmessreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Fortlassung von Messpaaren mit kleinem [D<sub>0</sub>]

	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1-9	96.87	97.81	97.95	100.45
2-9	96.40	96.30	96.32	96.47
3-9	96.37	96.08	96.10	95.89
4-9	96.51	96.21	96.24	95.93
5-9	97.03	97.08	97.06	97.14

Tabelle 9. Δδ<sub>AD</sub>-Werte (in Hz) der Originalmessreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Fortlassung von Messpaaren mit grossem [D<sub>0</sub>]

	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1-9	96.87	97.81	97.95	100.45
1-8	96.82	98.06	98.25	101.12
1-7	96.54	98.34	98.67	102.05
1-6	98.26	99.91	100.30	104.02
1-5	98.08	100.84	101.72	106.33

Tabelle 10. Δδ<sub>AD</sub>-Werte (in Hz) der Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 1

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1: ±0.0 Hz	96.87	97.81	97.95	100.45
+0.2 Hz	96.12	95.39	95.43	94.28
+1.0 Hz	93.23	83.77	87.27	77.30
+2.0 Hz	89.81	69.99	80.06	65.14

Tabelle 11. Δδ<sub>AD</sub>-Werte (in Hz) der Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 5

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
5: ±0.0 Hz	96.87	97.81	97.95	100.45
+0.2 Hz	96.27	97.87	98.05	101.14
+1.0 Hz	93.99	97.21	98.74	103.89
+2.0 Hz	91.38	94.55	100.23	107.26

Tabelle 12. Δδ<sub>AD</sub>-Werte (in Hz) der Messreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Mit simuliertem Einzelmessfehler bei Messpaar 9

Fehler	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
9: ±0.0 Hz	96.87	97.81	97.95	100.45
+0.2 Hz	98.24	98.54	98.68	100.85
+1.0 Hz	104.15	101.34	101.82	102.43
+2.0 Hz	112.73	104.49	106.28	104.39

Tabelle 13. Summen der Abweichungsquadrate SIGDIFDQ (in Hz<sup>2</sup>) für die Originalmessreihe Hanna-Rose (Coffein-Benzol). Fortlassung von Messpaaren mit kleinem [D<sub>0</sub>]

	C-A	Dr	Sc <sub>IT</sub>	H-A <sub>IT</sub>
1-9	0.02222	0.02846	0.03044	0.15932
2-9	0.00852	0.00858	0.00857	0.00870
3-9	0.00846	0.00891	0.00884	0.00982
4-9	0.00817	0.00851	0.00843	0.00959
5-9	0.00561	0.00561	0.00561	0.00565

Wie die Tabellen zeigen, wird die Diskrepanz zwischen den Resultaten der vier verschiedenen Methoden mit Einführung von Fehlern tatsächlich immer grösser. Das haben wir auch bei gleichzeitiger Einführung von jeweils zwei Fehlern ( $\Delta\delta_{OBS}$  bei einem Messpunkt vergrössert und bei einem anderen verkleinert) feststellen können. Die Methoden "reagieren" auf Fehler unterschiedlich. So spricht H-A<sub>IT</sub> besonders deutlich und stärker als die anderen drei Methoden auf Fehler im niedrigen Konzentrationsbereich ( $[D_0]$ ) der Messreihe an. Ein solches Verhalten hat bereits Deranleau<sup>9b</sup> abgeleitet. Andererseits ist C-A in der von Gammon-Smallcombe-Richards<sup>15</sup> angegebenen Form besonders unempfindlich gegen Fehler im niedrigen Konzentrationsbereich ( $[D_0]$ ). Hier wird nach Art einer bedingten Ausgleichung durch die Form der verwendeten Funktion  $\Delta\delta_{OBS,i} = \alpha \times [AD]_i/[A_0]$  der Durchgang durch den Koordinatenanfangspunkt erzwungen. Damit wird der Einfluss von Ausreissern in der Nähe des Koordinatenursprungs stärker unterdrückt als bei den anderen drei Methoden. Wir werden weiter unten auf diese Ausgleichung bei C-A zurückkommen. Die Dr-Methode reagiert auf Einzelausreisser nicht so extrem wie H-A<sub>IT</sub> im niedrigen Konzentrationsbereich und C-A im hohen Konzentrationsbereich.

Im übrigen darf man diese ganze Fehlersimulation und ihre Diskussion nicht missverstehen. Es sollte in erster Linie gezeigt werden, dass möglichst gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen verschiedener näherungsfehlerfreier Auswertemethoden als notwendiges Kriterium für die Qualität von Messreihe und Modell zu fordern ist. Dabei darf auch nicht übersehen werden, dass selbst nach Einführung dieser künstlichen Fehler immer noch die gefundenen C-A-Parameter stets die kleinsten mittleren Fehler x ergeben. Wir haben mit einem in Bezug auf die Rechenzeit sehr aufwendigen Programm (BACK 2) in einer weiteren trial-and-error-Prozedur alle unsere Resultate überprüft und dabei die C-A-Resultate als nicht mehr verbesserungsfähig gefunden (Tabelle 14).

Das Prinzip dieses Programms ist eine dreidimensionale Suche nach dem Minimum für die Summe der

Abweichungsquadrate SIGDIFDQ. BACK 2 berechnet aus vorgegebenem K,  $\Delta\delta_{AD}$ -Paar und den Messdaten für alle i die Verschiebungswerte  $\Delta\delta_{BER,i}$  und daraus SIGDIFDQ, für welches im weiteren Verlauf durch Änderung von K und  $\Delta\delta_{AD}$  der Minimalwert gesucht wird. Dazu wird ein nach C-A berechnetes (also schon minimumnahes) K,  $\Delta\delta_{AD}$ -Paar vorgegeben, dann bei konstant gehaltenem  $\Delta\delta_{AD}$  in kleinen Schritten K variiert nach  $K = K \times (1 - FK)$  mit anfänglich  $FK = 0.1$  und mit Vorzeichenumkehr für FK, sobald SIGDIFDQ grösser wird als vorher. Sobald für das jeweils konstant gehaltene  $\Delta\delta_{AD}$  das "beste K" gefunden ist (zweidimensionale Minimumsuche), wird nunmehr dieses K konstant gehalten und in einer analogen Prozedur  $\Delta\delta_{AD}$  in kleinen Schritten variiert (zweidimensionale Minimumsuche senkrecht zur vorhergehenden Suche). Das jeweils niedrigste SIGDIFDQ samt zugehörigem K,  $\Delta\delta_{AD}$ -Paar wird gespeichert. Dieser Prozess wird wiederholt, bis drei aufeinanderfolgende SIGDIFDQ-Minimalwerte sich nicht mehr (weniger als  $10^{-6}$ ) unterscheiden. Wir haben festgestellt, dass BACK 2 auch von einem minimumferneren Wertepaar (K,  $\Delta\delta_{AD}$ ) ausgehend dieselben Werte liefert. Nur ist der Bedarf an Rechenzeit ziemlich gross.

Tabelle 14 enthält neben einer Gegenüberstellung der C-A- und BACK 2-Resultate auch noch die Ergebnisse einer modifizierten C-A-Methode (C-A-MOD 2) · C-A-MOD 2 nimmt die Ausgleichung nach  $\Delta\delta_{OBS,i} = \alpha \times [AD]_i/[A_0] + \beta$  ohne zwangsweisen Durchgang der Ausgleichgeraden durch den Koordinatenursprung vor. Wie Tabelle 14 zeigt, liefert C-A-MOD 2 schlechtere Resultate als das ursprüngliche C-A-Programm.

Abgesehen von dem Methodenvergleich kann man feststellen, dass ein Einzelfehler von 0.2 Hz die K-Werte (nach C-A) um 2% zu ändern vermag, wobei gleichzeitig die mittleren Fehler x in  $\Delta\delta_{OBS,i}$  noch unter 0.1 Hz bleiben können. Man sollte demnach bei derartigen NMR-Untersuchungen eine Messgenauigkeit von wenigstens 0.1 Hz anstreben oder unterschreiten. Andererseits zeigen unsere Berechnungen an der Originalmessreihe nach Eliminierung des 1. Messpaares eine so grosse Überein-

Tabelle 14. K,  $\Delta\delta_{AD}$  und Fehlerquadratsumme SIGDIFDQ nach C-A, BACK 2 und C-A-MOD 2

Messpaare	K			$\Delta\delta_{AD}$			SIGDIFDQ		
	C-A	BACK 2	C-A-MOD 2	C-A	BACK 2	C-A-MOD 2	C-A	BACK 2	C-A-MOD 2
1-9	0.10778	0.10776	0.10726	96.87	96.88	97.20	0.02223	0.02223	0.02313
2-9	0.10856	0.10854	0.10866	96.40	96.41	96.34	0.00852	0.00852	0.00855
3-9	0.10862	0.10861	0.10884	96.37	96.37	96.23	0.00846	0.00846	0.00856
4-9	0.10839	0.10838	0.10861	96.51	96.51	96.37	0.00817	0.00817	0.00823
5-9	0.10748	0.10729	0.10748	97.03	97.15	97.03	0.00561	0.00565	0.00561
1-8	0.10785	0.10781	0.10712	96.81	96.84	97.31	0.02221	0.02221	0.02332
1-7	0.10824	0.10821	0.10712	96.54	96.56	97.32	0.02173	0.02174	0.02342
1-6	0.10591	0.10615	0.10495	98.25	98.08	98.98	0.01654	0.01655	0.01725
1-5	0.10614	0.10638	0.10425	98.08	97.90	99.55	0.01653	0.01654	0.01756

  

1-9 mit eingeführten Fehlern (in Hz, vgl. Tabelle 5-8 und 11-14) bei Messpaar Nr.									
1 + 0.2	0.10904	0.10902	0.10947	96.12	96.13	95.85	0.01344	0.01344	0.01406
+ 1.0	0.11423	0.11421	0.11858	93.23	93.24	90.78	0.67802	0.67802	0.73706
+ 2.0	0.12103	0.12101	0.13068	89.81	89.82	85.13	3.07757	3.07757	3.34072
5 + 0.2	0.10889	0.10886	0.10791	96.27	96.28	96.90	0.04378	0.04378	0.04699
+ 1.0	0.11330	0.11329	0.11048	93.99	93.99	95.71	0.78729	0.78729	0.81383
+ 2.0	0.11883	0.11881	0.11367	91.38	91.39	94.32	3.19818	3.19818	3.28488
9 + 0.2	0.10582	0.10581	0.10579	98.23	98.25	98.26	0.04272	0.04272	0.04273
+ 1.0	0.09812	0.09811	0.09998	104.15	104.16	102.71	0.50484	0.50484	0.51766
+ 2.0	0.08872	0.08872	0.09287	112.73	112.73	108.89	1.92349	1.92349	1.99230

stimmung untereinander und eine so gute Anpassung an die Messwerte (mittlere Fehler  $x$  in  $\Delta\delta_{\text{OBS.}}$ ), dass wir die Ermittlung der K-Werte solch schwacher Komplexe selbst bei einem relativ ungünstigen Messbereich (Sättigungsbereich etwa 0.1–0.4) für vertretbar halten. Die von Deranleau<sup>9b</sup> abgeleitete Forderung ist sicherlich prinzipiell richtig (siehe z.B. Tabelle 3), aber mit dem Grenzsättigungsgrad 0.2 vielleicht etwas zu scharf, obwohl Deranleaus Abb. 1,<sup>9b</sup> die er zur Begründung heranzieht, wohl versehentlich noch etwas zu optimistisch ausgefallen ist, wie eine Überprüfung ergibt.

Insgesamt glauben wir gezeigt zu haben, dass die Auswertung der experimentellen Daten nach mehreren näherungsfehlerfreien Methoden und der Vergleich der so erhaltenen Parameter untereinander guten Aufschluss über die Zuverlässigkeit der Messungen geben kann und in dieser Hinsicht vielleicht mehr sagt als eine Angabe des Fehlerintervalls. Ein solcher Vergleich zwischen den Auswertergebnissen nach zwei oder drei Methoden müsste auch ohne Benützung eines Grossrechners möglich sein und Kriterien für die Eliminierung besonders schlechter Messpaare liefern. Nach Möglichkeit sollte man beim Endresultat auf C–A als Methode mit dem kleinsten mittleren Fehler  $x$  in  $\Delta\delta_{\text{OBS.}}$  nicht verzichten, wobei günstige Startwerte (ANFANG) der trial-and-error-Prozedur wahrscheinlich am bequemsten nach  $\text{Sc}_{\text{IT}}$  oder  $\text{Sc}$  erhalten werden können.

#### Zum Problem der Konzentrationsdimension

Aus dem Grenzfall der Gasreaktion und der kinetischen Begründung des Massenwirkungsgesetzes sowie der kinetischen Stosstheorie kann nur eine Dimension folgen, die die Zahl der Moleküle pro Volumeneinheit misst, also die Molarität. Die bei Gasreaktionen verwendeten Partialdrücke  $p_i$  können nach der allgemeinen Gasgleichung als eine andere Form der Molarität betrachtet werden:

$$p_i = \frac{n}{V} \times R \times T.$$

Betrachten wir eine Gasreaktion ohne Inertgas  $A + B \rightleftharpoons C$ . Dann ist  $K_{\text{Molenbruch}}$  keine Konstante, da dies unvereinbar mit dem Le-Chatelier-Prinzip wäre. Expansion des Reaktionsraumes (= Verdünnung) müsste die Lage des Gleichgewichtes unbeeinflusst lassen. Und  $K_{\text{molar}}$  ist dann *a priori* unsinnig.  $K_{\text{molar}}$  ist auch bei einem lösungsmittelfreien flüssigen System unsinnig.

Vergleichen wir die drei Arten von K in einem flüssigen System miteinander ( $n_i$  = Anzahl Mole der  $i$ -ten Molekülart,  $\text{Vol}$  = Volumen,  $M_{\text{Solv}}$  = Masse des Solvens):

$$K_{\text{molar}} = \frac{n_C}{n_A \times n_B} \times \text{Vol}$$

$$K_{\text{Molenbruch}} = \frac{n_C}{n_A \times n_B} \times \sum n_i$$

$$K_{\text{molar}} = \frac{n_C}{n_A \times n_B} \times M_{\text{Solv}}$$

Zwischen  $\text{Vol}$  und  $\sum n_i$  dürfte über einen weiten Konzentrationsbereich eine recht gute Proportionalität bestehen. Für  $\text{Vol}$  und  $M_{\text{Solv}}$  gilt das jedoch wohl nur für sehr verdünnte Lösungen. Damit sollten für die Berechnung von Gleichgewichtskonstanten nach Möglichkeit Molaritäten verwendet werden, eventuell auch Molenbrüche. Molaritäten sollten soweit wie möglich vermieden werden.

*Danksagung*—Dem Fonds der Chemischen Industrie und ganz besonders der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die grosszügige Förderung dieser Arbeit.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup>Teile der beabsichtigten Dissertationen. Entwicklung der Rechenprogramme Dr,  $\text{Sc}_{\text{IT}}$  und H–A $\text{IT}$ : J. Stafé; Rechenprogramme C–A, C–A MOD 2 und BACK 2: W. Lamberty.
- <sup>2</sup>R. Foster, *Organic Charge-Transfer Complexes*, pp. 125–178. Academic Press, New York (1969).
- <sup>3</sup>Zum Problem der gewählten Einheiten vgl. <sup>a</sup>P. J. Trotter und M. W. Hanna, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3724 (1966); <sup>b</sup>J. Homer und A. R. Dudley, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 358 (1974); <sup>c</sup>E. H. Lane, S. D. Christian und J. D. Childs, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 38 (1974); <sup>d</sup>F. L. Slejko und R. S. Drago, *Ibid.* **94**, 6546 (1972); <sup>e</sup>J. Homer, C. J. Jackson, P. M. Whitney und M. H. Everdell, *Chem. Commun.* 956 (1971).
- <sup>4</sup>Zur Heranziehung von Aktivitätskoeffizienten vgl. Lit.<sup>3</sup> sowie: <sup>a</sup>R. S. Drago, R. L. Carlson, N. J. Rose und D. A. Wenz, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3572 (1961); <sup>b</sup>M. W. Hanna u. D. G. Rose, *Ibid.* **94**, 2601 (1972); <sup>c</sup>J. Homer und P. M. Whitney, *J. Chem. Soc. Faraday I*, **69**, 1985 (1973); <sup>d</sup>J. Homer und A. R. Dudley, *Ibid.* **60**, 1995 (1973).
- <sup>5</sup>Zum Lösungsmiteleinfluss vgl. Lit.<sup>3a</sup> sowie: I. Moriguchi, S. Fushimi und N. Kaneniwa, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2132 (1971).
- <sup>6</sup>Zur Störung durch Selbstassoziation vgl. R. A. Ellison und F. N. Kotsonis, *Tetrahedron* **29**, 805 (1973).
- <sup>7</sup>Zur Bildung höherer Komplexe vgl. <sup>a</sup>G. Rudakoff, T. Ha-Phuong, P. Junghans und R. Radeaglia, *Z. Chem.* **12**, 37 (1972); <sup>b</sup>G. D. Johnson und R. E. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1655 (1965); <sup>c</sup>S. Koch und G. Ackermann, *Z. Chem.* **13**, 385 (1973); <sup>d</sup>Y. E. Ho und C. C. Thompson, *Chem. Commun.* 609 (1973); <sup>e</sup>D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4050 (1969); <sup>f</sup>R. C. Lansbury, V. E. Price und A. G. Smeeth, *J. Chem. Soc.* 1896 (1965).
- <sup>8</sup>Zur Reaktion mit dem Lösungsmittel vgl. <sup>a</sup>S. Carter, J. N. Murrell und E. J. Rosch, *J. Chem. Soc.* 2048 (1965); <sup>b</sup>R. S. Drago, T. F. Bolles und R. J. Niedzielski, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2717 (1966).
- <sup>9a</sup>W. B. Person, *Ibid.* **87**, 167 (1965); <sup>b</sup>D. A. Deranleau, *Ibid.* **91**, 4044 (1969).
- <sup>10</sup>M. W. Hanna und A. C. Ashbaugh, *J. Phys. Chem.* **68**, 811 (1964).
- <sup>11</sup>G. Scatchard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **51**, 660 (1949).
- <sup>12</sup>R. Foster und C. A. Fyfe, *Trans. Faraday Soc.* **61**, 1626 (1965).
- <sup>13</sup>C. J. Cresswell und A. L. Allred, *J. Phys. Chem.* **66**, 1469 (1962).
- <sup>14a</sup>P. D. Groves, P. J. Huck und J. Homer, *Chem. and Ind.* 915 (1967); <sup>b</sup>J. Homer und P. J. Huck, *J. Chem. Soc. (A)* 227 (1968).
- <sup>15</sup>K. L. Gammon, S. H. Smallcombe und J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4573 (1972).
- <sup>16a</sup>N. J. Rose und R. S. Drago, *Ibid.* **81**, 6138 (1959); <sup>b</sup>R. S. Drago und N. J. Rose, *Ibid.* **81**, 6142 (1959); <sup>c</sup>F. L. Slejko, R. S. Drago und D. G. Brown, *Ibid.* **94**, 9210 (1972).
- <sup>17a</sup>T. F. Bolles und R. S. Drago, *Ibid.* **87**, 5015 (1965); <sup>b</sup>T. D. Epley und R. S. Drago, *Ibid.* **89**, 5770 (1967).
- <sup>18</sup>I. D. Kuntz, Jr., F. P. Gasparro, M. D. Johnston, Jr. und R. P. Taylor, *Ibid.* **90**, 4778 (1968).