

Vorhersage polymorpher Strukturen: der Fall Benzol**

Paolo Raiteri,* Roman Martoňák und
Michele Parrinello

Die Vorhersage von Kristallstrukturen lediglich unter Vorgabe der Molekülstruktur ist von großer Bedeutung sowohl für die chemische und pharmazeutische Industrie als auch für die Grundlagenforschung und außerdem eine Herausforderung für die Theorie.^[1–7] Eine noch schwierigere Aufgabe ist es, alle polymorphen Strukturen einer vorgegebenen Verbindung mithilfe eines Rechenverfahrens zu finden. Kristallines Benzol ist ein Beispiel hierfür. Sein Phasendiagramm wird seit fast 40 Jahren untersucht, aber seine Kristallstrukturen sind nur zum Teil bekannt. Das kleine und einfache Molekül Benzol diente als schwieriger Testfall für viele theoretische Ansätze, auch wenn es nur eine geringe Bedeutung in chemischen Anwendungen hat. Nur drei der experimentell beobachteten Phasen konnten bisher in Computersimulationen korrekt reproduziert werden.^[8–13] Wir haben nun durch die Verwendung eines neuen Algorithmus^[14] mindestens sieben mögliche stabile Phasen gefunden. Unsere Ergebnisse ermöglichen es, eine Reihe von offenen Fragen zu beantworten und sechs der experimentellen Strukturen zu identifizieren. Für die siebte Phase, für die es nur wenige experimentelle Daten gibt, können wir eine vollständige Struktur vorschlagen.

Ein Phasendiagramm mit allen in der Literatur bekannten Phasen des Benzols ist in Abbildung 1 gezeigt. Durch Röntgen- und Raman-Streuung^[15,16] bei Raumtemperatur wurde die Existenz von fünf Phasen nachgewiesen: I, II, III, III' und IV. Eine gute Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment wurde aber nur bei den ersten drei erhalten,^[8–13] während die Phasen III' und IV noch kontrovers diskutiert werden. Es wurde vorgebracht, dass Benzol III' nur eine verzerrte Form von Benzol III ist^[15] und dass es sich bei Benzol IV um eine polymerartige Verbindung handelt, bei der unter dem hohen Druck zusätzliche chemische Bindungen ausgebildet sind.^[16] Neuere Messungen (Ferninfrarot-

[*] Dr. P. Raiteri, Dr. R. Martoňák,† Prof. M. Parrinello
Computational Science
Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften
ETHZ, USI Campus
Via Buffi 13, 6900 Lugano (Schweiz)
Fax: (+41) 919-138-817
E-mail: paolo.raiteri@phys.chem.ethz.ch

[†] Ständige Adresse: Abteilung Physik
Fakultät für Elektrotechnik und Informatik
Slowakische Technische Universität
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava (Slowakei)

[**] Wir danken A. Laio für die vielen interessanten Diskussionen, J. D. Dunitz für seine kritischen Anmerkungen und A. Gavezzotti für seine vielen hilfreichen Hinweise zur Verbesserung des Manuskripts. M. Krack danken wir für die Übersetzung des Manuskripts ins Deutsche.

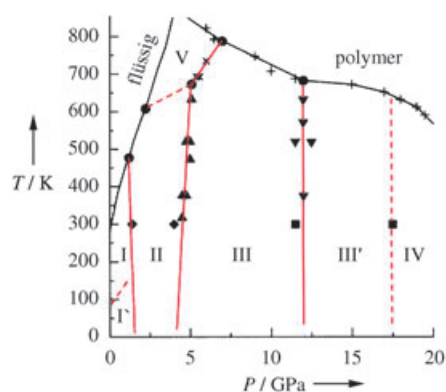


Abbildung 1. Vorgeschlagenes Phasendiagramm für festes Benzol. Für die Phasen I, II, III, III' und IV folgen wir der Nomenklatur in Lit. [15], weshalb die Phase IV in Lit. [16] hier zur Phase V wird. Die Flüssig-fest-Phasengrenze und alle in der Abbildung gezeigten Punkte wurden Lit. [15, 16] entnommen. Hypothetische Phasengrenzen sind durch gestrichelte Linien angezeigt.

Spektroskopie) stützen jedoch die Annahme, dass beide Phasen tatsächlich Benzolkristalle sind.^[17] Für die Existenz der verbleibenden Phasen I' und V gibt es weniger Beweise. Die Phase I' wurde nur anhand eines Sprungs in der Gitterkonstanten als Funktion der Temperatur identifiziert, und es wurde vorgeschlagen, dass die Transformation Benzol I → Benzol I' ein Phasenübergang zweiter Ordnung ist.^[15] Bei hohen Temperaturen schließlich können nur Raman-Spektren herangezogen werden, um die Existenz einer weiteren Phase zu belegen, hier Benzol V genannt.^[16]

Die große praktische Bedeutung der Kristallstrukturvorhersage hat zur Entwicklung vieler Rechenmethoden geführt,^[1–7] die üblicherweise eine große Zahl von Strukturen erzeugen und unter diesen mithilfe von Minimierungsverfahren die Struktur mit der geringsten Enthalpie auswählen. Die Entropie wird gewöhnlich vernachlässigt oder nur genähert für ein harmonisches Gitter berechnet. Hier verfolgen wir einen anderen Ansatz unter Verwendung einer neuen allgemeinen Methode, die als Metadynamik^[14] bezeichnet wird. Die Suche nach stabilen polymorphen Strukturen basiert hierbei auf der Gibbs-Energie, d. h., die Einflüsse von Temperatur und Druck werden vollständig berücksichtigt. Bei ihrer Anwendung auf Fest-fest-Phasenübergänge greift die Metadynamik^[18] auf die gleiche Grundidee wie die Parrinello-Rahman-Methode zurück,^[19,20] bei der die Vektoren, die die Elementarzelle aufspannen, als Ordnungsparameter verwendet werden, um strukturelle Übergänge zu begünstigen. Diese Technik ermöglicht eine schnelle und genaue Erkundung der Gibbs-Energiefläche als Funktion dieses Ordnungsparameters. Erste Anwendungen auf anorganische Kristalle waren sehr erfolgreich.^[18,21]

Das Problem, alle möglichen polymorphen Strukturen einer gegebenen Verbindung zu bestimmen (durch eine Suche nach stabilen oder metastabilen Kristallstrukturen bei gegebener Temperatur T und gegebenem Druck P), kann als Suche nach Minima im Gibbs-Potential $G(\mathbf{h})$ im Unterraum eines geeigneten Ordnungsparameters \mathbf{h} formuliert werden. Bei der Simulation von Kristallen werden üblicherweise periodische Randbedingungen verwendet, und wenn keine

Defekte vorhanden sind, dann sind die Simulationszelle, definiert durch die Zellvektoren a , b und c , und die kristalline Elementarzelle kommensurabel. Daher können die Zellvektoren in Form einer 3×3 -Matrix $\mathbf{h} = (a, b, c)$ als Ordnungsparameter verwendet werden, um in gleicher Weise wie bei der Parrinello-Rahman-Methode^[19,20] zwischen unterschiedlichen Kristallstrukturen zu unterscheiden. Es ist sinnvoll, die Matrix \mathbf{h} als obere Dreiecksmatrix anzusetzen, wodurch effektiv Rotationen der Zelle verhindert werden und die Dimensionalität des Ordnungsparameters von 9 auf 6 verringert wird. Dieses lässt sich leicht durch eine Rotation der Simulationszelle erreichen, indem man den Zellvektor a auf die x -Achse und zugleich den Zellvektor b in die x, y -Ebene dreht.

Die Metadynamik erkundet schrittweise das Gibbs-Potential $G(\mathbf{h})$ im Unterraum des Ordnungsparameters \mathbf{h} mithilfe der in Gleichung (1) formulierten Dynamik (δh ist die maximal erlaubte Änderung der Zellvektoren).

$$\mathbf{h}^{t+1} = \mathbf{h}^t + \delta h \left(\frac{\phi^t}{|\phi^t|} \right) \quad (1)$$

Die treibende Kraft der Dynamik, $\phi^t = -\partial G^t / \partial \mathbf{h}$, ist der Gradient des Gibbs-Potentials plus ein zeitabhängiges Potential, das verhindern soll, dass bereits untersuchte Konfigurationen erneut berechnet werden. Dieses zeitabhängige Potential wird durch eine Summe von Gauß-Funktionen erhalten, die an allen bereits besuchten Punkten im Raum des Ordnungsparameters \mathbf{h} hinterlassen werden [Gl. (2)].

$$G^t(\mathbf{h}, t) = G(\mathbf{h}) + \sum_{t' < t} W \exp \left[\frac{-(\mathbf{h} - \mathbf{h}^{t'})^2}{2 \delta h^2} \right] \quad (2)$$

Die Parameter W und δh bestimmen die Auflösung der Energie und des Ordnungsparameters und können mithilfe der empirischen Regeln in Lit. [18] gewählt werden. Die Ableitung des Gibbs-Potentials kann nach Gleichung (3) berechnet werden.

$$\frac{\partial G}{\partial h_{ij}} = -V [\mathbf{h}^{-1} (\mathbf{p} - P)]_{ji} \quad (3)$$

P ist der äußere Druck und \mathbf{p} der mittlere Drucktensor. Dieser kann leicht im Rahmen einer Molekulardynamik-Simulation berechnet werden, bei der \mathbf{h} und die Temperatur konstant sind. Die Entropie wird so automatisch durch die Volumen-Druck-Abhängigkeit berücksichtigt. Im Laufe der Simulation verändern die hinzugefügten Gauß-Funktionen nach und nach die Gibbs-Energiefläche relativ zur Kristallstruktur am Anfang, indem sie die Potentialmulde vollständig auffüllen, sodass das System schließlich in eine benachbarte Potentialmulde fällt, die einer neuen Kristallstruktur entspricht.

Jeder Metadynamikschritt besteht aus: a) einer Äquilibration des Systems für das gewünschte \mathbf{h} und die gewünschte Temperatur, b) der Berechnung des mittleren Drucktensors \mathbf{p} und c) der Entwicklung von \mathbf{h} gemäß Gleichung (1) gefolgt von einer Reskalierung der Atomkoordinaten. Jeder Schritt a und b besteht aus einem Molekulardynamiklauf von 1 ps bei konstanter Temperatur (300 K) und konstantem \mathbf{h} . Der äußere Druck P beträgt 2 GPa.

Viele Kraftfelder wurden zur Untersuchung von organischen Kristallen entwickelt (siehe z.B. Lit. [22–24]). Wir haben das GROMOS96-Kraftfeld verwendet,^[25] da bekanntlich Kraftfelder, die anhand von statischen Kristallstrukturen optimiert wurden, unzureichende Ergebnisse in dynamischen Rechnungen liefern. Die Moleküle behalten ihre volle Flexibilität, und alle Wasserstoffatome werden explizit berücksichtigt. Die atomaren Ladungen wurden mit der Standard-RESP-Methode^[26] ermittelt; sie betragen $-0.11e$ für die Kohlenstoffatome und $+0.11e$ für die Wasserstoffatome. Die langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen wurden mit der PME-Methode berechnet (PME = Particle Mesh Ewald). Die Simulationszelle wurde durch periodische Randbedingungen repliziert. Alle Moleküle in der Simulationszelle können sich frei bewegen und so eine angemessene periodische Anordnung finden, ohne dabei die Zahl der Moleküle in der Elementarzelle einzuschränken. Für das zeitabhängige Potential wählten wir Gauß-Funktionen mit einer Breite δh von 2–3 Å und einer Höhe W von 500–2500 kJ mol⁻¹, sodass das Verhältnis $W/\delta h^2$ die Richtlinien in Lit. [18] erfüllt.

Diese Methode hat etliche Vorteile gegenüber den Standardverfahren zur Kristallstrukturvorhersage. Bei endlicher Temperatur ist die Gibbs-Energiefläche viel weicher als die Potentialenergiefläche bei $T=0$. Dadurch verschwinden alle wenig ausgeprägten Minima, und nur die relevanten Minima bleiben erhalten. Ein weiterer Vorteil beim Rechnen mit endlicher Temperatur ist, dass sich Phasen aufspüren lassen, die durch Entropiebeiträge stabilisiert sind. Bei der Anwendung auf Benzol wurde nur eine begrenzte Zahl von thermodynamisch stabilen Phasen gefunden, und einige von diesen (Benzol I und V) sind bei $T=0$ und $P=0$ nicht stabil. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass einfache Personalcomputer eingesetzt werden können. In unserem Fall benötigte ein kompletter Metadynamiklauf auf einem Pentium IV mit 2 GHz einige Stunden. Der Rechenaufwand für eine MD-Simulation hängt in erster Linie vom verwendeten intermolekularen Potential ab.

Es galt, lediglich mit der Kenntnis der molekularen Struktur alle Polymorphe des Benzols zu finden. Als ersten Schritt in unserer Prozedur erzeugten wir ein periodisches Gitter mit zwei Benzolmolekülen in der Elementarzelle, wobei die Zellvektoren und die Orientierungen der Moleküle willkürlich gewählt wurden. Dann relaxierten wir die Zelle und die Atomkoordinaten mithilfe der Gradientenmethode des steilsten Abstiegs. Hierbei enthielt die Simulationszelle nicht mehr als acht Moleküle. Sobald das System in einer Energiemulde relaxiert war, wurde die Temperatur auf Raumtemperatur erhöht und eine kurze konventionelle MD-Simulation bei konstantem Druck durchgeführt. Dieser Vorgang wurde wiederholt, wenn das so erzeugte System instabil war.

Wir verwendeten einige dutzend willkürlich erzeugter Kristallstrukturen als Startpunkte für die Metadynamik. Die meisten Strukturen hatten keine Symmetrie und waren metastabil, sodass oft wenige Metadynamikschritte ausreichten, um die Energiemulde zu verlassen und eine deutlich stabilere Struktur zu finden, die meistens Benzol I oder III ähnelte. Diese Struktur wurde dann als Baustein für die

Erzeugung von größeren Simulationszellen verwendet, die dann in den folgenden Metadynamikläufen verwendet wurden. In einer Reihe von Versuchsläufen wurde festgestellt, dass bei zu kleinen Simulationszellen keine Strukturübergänge beobachtet werden. Andererseits kann es bei großen Simulationszellen ohne großen Energieaufwand zu Stapelfehlern kommen, die dann dem eigentlichen Phasenübergang vorangehen. Bei einer Zelle mit 192 unabhängigen Molekülen war es möglich, ungestörte Phasenübergänge zu beobachten.

Ein Phasenübergang lässt sich anhand der Strukturfaktoren F_{hkl} erkennen [Gl. (4)].^[18] Sobald eine deutliche Ände-

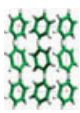
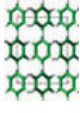
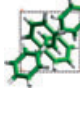
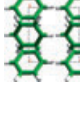
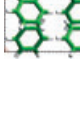

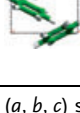
$$F_{hkl} = \sum_j e^{-i \vec{G}_{hkl} \cdot \vec{r}_j} \quad (4)$$

rung eines ausgewählten Reflexes F_{hkl} beobachtet wurde, hielten wir die Dynamik an und optimierten die Zellachsen und die internen Koordinaten der neuen Struktur sowohl bei $T=0$ als auch bei experimentellen Bedingungen.^[15] Dieses ist der entscheidende Schritt zur Identifizierung von neuen stabilen Strukturen. Für die Gleichgewichtsstruktur wurden die Raumgruppe und die Zahl der Moleküle in der Elementarzelle mit dem Programm PLATON^[27] bestimmt. Anschließend simulierten wir die Pulverbeugungsspektren $S(2\theta)$ aller äquilibrierter Strukturen. Ein Vergleich der Gitterparameter und der $S(2\theta)$ -Spektren mit den verfügbaren experimentellen Daten ermöglichte die Zuordnung der theoretisch gefundenen Phasen zu den experimentellen Phasen (Tabelle 1). Insbesondere die Abweichung in den Netzebenenabständen ist relativ klein ($\approx 6\%$), und es findet sich eine gute Übereinstimmung in den relativen Streuintensitäten. Wir benennen die mit der Metadynamik gefundenen Strukturen analog zu den experimentellen Phasen. Es soll erwähnt sein, dass in Tabelle 1 keine Auswahl von Strukturen getroffen wurde, die sich am besten mit den experimentellen Daten decken, sondern dass alle Minima aufgeführt sind, die mit der Metadynamik gefunden wurden.

Die Phase Benzol I ist bei Raumtemperatur stabil, geht aber durch Relaxation bei 0 K in die Phase Benzol I' über. Dieser Befund stützt die in Lit. [15] vorgeschlagene Hypothese für die Existenz einer solchen Phase. Benzol I ist ein Beispiel für eine Phase, die bei Raumtemperatur durch Entropiebeiträge stabilisiert wird. Die gut charakterisierten Phasen Benzol II und III^[10,11] werden ebenso korrekt von der Metadynamik gefunden. Es ist bemerkenswert, dass Benzol II, das bei 2–5 GPa^[15] stabil ist, in gleicher Weise gepackt ist wie sein anorganisches Analogon Borazol bei Umgebungsdruck.^[28]

Im Hochdruckbereich des Phasendiagramms liefert die Metadynamik die Antworten auf einige offene Fragen. Benzol III' existiert tatsächlich und ist keine Modifikation von Benzol III, wie es in Lit. [15] vorgeschlagen wurde. Eine neue monokline Phase mit der Raumgruppe $C2/c$ könnte mit den experimentellen Daten besser übereinstimmen, wenn ein Zellparameter und die Zahl der Moleküle halbiert werden. Bei noch höherer Temperatur tritt die Phase Benzol IV auf, deren Raumgruppe wir als $P6_{3mm}$ bestimmen konnten. Die siebte entdeckte Struktur, die die Raumgruppe $P2_1$ hat, ordneten wir schließlich der Phase Benzol V zu. Diese

Tabelle 1: Vergleich von experimentellen^[15] und theoretischen Daten der sieben Benzolpolymorphe.^[a]

			Gitterparameter		Raumgruppe	
			Theorie	Experiment	Theorie	Experiment
I		<i>a</i>	7.42	7.49	<i>Pbca</i> <i>Z</i> = 4	<i>Pbca</i> <i>Z</i> = 4
		<i>b</i>	9.74	9.71		
		<i>c</i>	7.27	7.07		
		β	90.0	90.0		
		<i>V_m</i>	131.4	128.5		
I'		<i>a</i>	7.48	–	<i>Cmca</i> <i>Z</i> = 4	–
		<i>b</i>	9.47	–		–
		<i>c</i>	7.14	–		–
		β	90.0	–		–
		<i>V_m</i>	126.4	–		–
II		<i>a</i>	5.72	5.54	<i>P4₃2₁2</i> <i>Z</i> = 4	<i>P4₃2₁2</i> <i>Z</i> = 4
		<i>b</i>	5.72	5.54		
		<i>c</i>	14.6	15.3		
		β	90.0	90.0		
		<i>V_m</i>	119.4	117.4		
III		<i>a</i>	7.51	7.44	<i>P2₁/c</i> <i>Z</i> = 2	<i>P2₁/c</i> <i>Z</i> = 2
		<i>b</i>	5.50	5.20		
		<i>c</i>	5.50	5.31		
		β	110.0	109.4		
		<i>V_m</i>	106.7	96.88		
III'		<i>a</i>	9.01	5.15	<i>C2/c</i> <i>Z</i> = 4	<i>P2₁/c</i> <i>Z</i> = 2
		<i>b</i>	5.90	4.96		
		<i>c</i>	7.90	7.23		
		β	109.0	110.9		
		<i>V_m</i>	99.3	86.3		
IV		<i>a</i>	9.27	9.13	<i>Pbam</i> <i>Z</i> = 4	<i>Pbam</i> <i>Z</i> = 4
		<i>b</i>	5.87	4.96		
		<i>c</i>	6.40	6.46		
		β	90.0	101.8		
		<i>V_m</i>	87.1	71.6		
V		<i>a</i>	5.60	–	<i>P2₁</i> <i>Z</i> = 2	–
		<i>b</i>	4.04	–		–
		<i>c</i>	9.52	–		–
		β	95.0	–		–
		<i>V_m</i>	107.3	–		–

[a] Die Zellachsen (*a*, *b*, *c*) sind in Å, die Winkel β in Grad und die molekularen Volumina (*V_m*) in Å³ angegeben. Für alle Kristallphasen ist $\alpha = \gamma = 90^\circ$. Die theoretischen Werte wurden bei Raumtemperatur und dem experimentellen Druck berechnet,^[15] mit Ausnahme von Benzol I' und V, die jeweils bei *T* = 0 und *P* = 0 sowie *T* = 600 K und *P* = 5 GPa berechnet wurden. Die experimentellen Daten für Benzol II sind aus Lit. [11] entnommen. Die experimentellen kristallographischen Zuordnungen von Benzol III' und IV sind als vorläufig anzusehen.^[15]

Zuordnung ist wegen fehlender experimenteller Strukturinformationen vorläufig und müsste durch Experimente bestätigt werden. Darüber hinaus scheint diese Struktur bei Drücken unter 5 GPa instabil zu sein. Die quantitative Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment nimmt mit zunehmendem Druck ab. Dies ist nicht überraschend, da das Potential für niedrige Drücke modelliert wurde.

In Anbetracht des sehr empfindlichen Gleichgewichts zwischen verschiedenen Energiebeiträgen schätzen wir unsere Ergebnisse als erstaunlich gut ein. Die Genauigkeit unserer Vorhersagen, das Fehlen von Scheinminima und der Vergleich der Gitterenergien (berechnet mit dem GROMOS96- und dem W99-Kraftfeld; Tabelle 2) belegen

Tabelle 2: Gitterenergien der Benzolphasen in kJ mol^{−1}, berechnet bei *T* = 0 und *P* = 0 mit dem GROMOS96^[25] und dem W99-Kraftfeld.^{[22] [a]}

	GROMOS96	W99
II	0.00	0.00
III	0.25	0.43
III'	1.25	0.84
IV	2.07	0.37

[a] In beiden Fällen wurden die Moleküle als starre Einheiten betrachtet, und die Energie wurde bezüglich der Gittervektoren und der molekularen Orientierungen minimiert. Mit dem GROMOS96-Kraftfeld geht Benzol I beim Abkühlen in Benzol I' über, mit dem W99-Kraftfeld wird das Gegenteil beobachtet. Die Referenzstruktur ist Benzol II. Die atomaren Ladungen sind die gleichen wie in den MD-Simulationen.

die Leistungsfähigkeit der verwendeten Kraftfelder. Es muss angemerkt werden, dass das GROMOS96-Kraftfeld^[25] nicht für die Untersuchung von Kristallstrukturen optimiert wurde.

Es ist uns gelungen, durch Bestimmung aller stabiler Kristallstrukturen experimentelle Lücken im Phasendiagramm von Benzol zu schließen. Dieser Erfolg zeigt, dass unsere Methode ein leistungsfähiges Verfahren zur schnellen und genauen Bestimmung aller relevanten polymorphen Strukturen eines organischen Molekülkristalls ist und dazu beitragen kann, das Problem verlässlicher Kristallstrukturvorhersagen zu lösen. Der wichtigste Aspekt dieser Methode ist, dass sie auf der Gibbs-Energiefläche basiert und nicht auf der Potentialenergiefläche. Da in den meisten praktischen Anwendungen die bei Umgebungsbedingungen stabilen Strukturen relevant sind, scheint uns dies ein großer Schritt vorwärts zu sein. Dies gilt insbesondere für die meisten organischen Moleküle, für die $T=300$ K sehr nahe an der Schmelztemperatur liegt. Sobald die thermodynamisch relevanten Phasen gefunden sind, können die Rechnungen durch die Verwendung von genaueren Potentials weiter verfeinert werden, um dann die relative Enthalpie der Phasen zu bestimmen.^[11,21] Mithilfe der Methoden der statistischen Mechanik wäre es dann sogar möglich, das vollständige Phasendiagramm zu erhalten.^[29] Diese Erweiterungen liegen jedoch nicht mehr im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

Eingegangen am 30. November 2004
Online veröffentlicht am 11. Mai 2005

Stichwörter: Kristallstrukturvorhersage · Molekulardynamik · Phasenübergänge · Polymorphie

- [14] A. Laio, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 12562–12567.
- [15] M. M. Thiéry, J. M. Léger, *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 4255–4271.
- [16] F. Cansell, D. Fabre, J.-P. Petit, *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 7300–7304.
- [17] L. Ciabini, M. Santoro, R. Bini, V. Schettino, *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 3742–3749.
- [18] R. Martoňák, A. Laio, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, 90, 75503.
- [19] M. Parrinello, A. Rahman, *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 1196–1199.
- [20] M. Parrinello, A. Rahman, *J. Appl. Phys.* **1981**, 52, 7182–7190.
- [21] C. Ceriani, A. Laio, E. Fois, A. Gamba, R. Martoňák, M. Parrinello, *Phys. Rev. B* **2004**, 70, 113403.
- [22] D. E. Williams, *J. Comput. Chem.* **2000**, 21, 1154–1166.
- [23] Y. A. Aranautova, A. Jagielska, J. Pillardy, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 7143–7154.
- [24] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1157–1174.
- [25] D. van der Spoel, A. R. Buuren, D. P. Tieleman, H. J. C. Berendsen, *J. Biomol. NMR* **1996**, 8, 229–238.
- [26] C. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, P. A. Kollman, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 10269–10280.
- [27] A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 7–13.
- [28] G. Raabe, *Z. Naturforsch.* **2004**, 59, 609–614.
- [29] E. Sanz, C. Vega, J. L. F. Abascal, L. G. MacDowell, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 255701.

- [1] J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, 56, 697–713.
- [2] W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, 58, 647–661.
- [3] S. L. Price, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, 56, 301–319.
- [4] S. Datta, D. J. W. Grant, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 42–57.
- [5] R. J. Wawak, J. Pillardy, A. Liwo, K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 2904–2918.
- [6] Y. Yonetani, K. Yokoi, *Mol. Phys.* **2001**, 99, 1743–1750.
- [7] J. Pillardy, Y. A. Aranautova, C. Czaplowski, K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 12351–12356.
- [8] T. Shoda, K. Yamahara, K. Okazaki, D. E. Williams, *THEO-CHEM* **1994**, 313, 321–334.
- [9] T. Shoda, K. Yamahara, K. Okazaki, D. E. Williams, *THEO-CHEM* **1995**, 333, 267–274.
- [10] M. M. Thiéry, C. Rérat, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 9079–9089.
- [11] B. P. van Eijck, A. L. Spek, W. T. M. Mooij, J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1998**, 54, 291–299.
- [12] V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, J. C. Facelli, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 5984–5991; V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, J. C. Facelli, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 5992–5995.
- [13] Y. Yonetani, K. Yokoi, *Mol. Phys.* **2002**, 100, 3915–3919.