

# Atomistisches Verständnis der Keimbildung und des Kristallwachstums durch molekulare Simulationen

Jamshed Anwar\* und Dirk Zahn\*

**Stichwörter:**

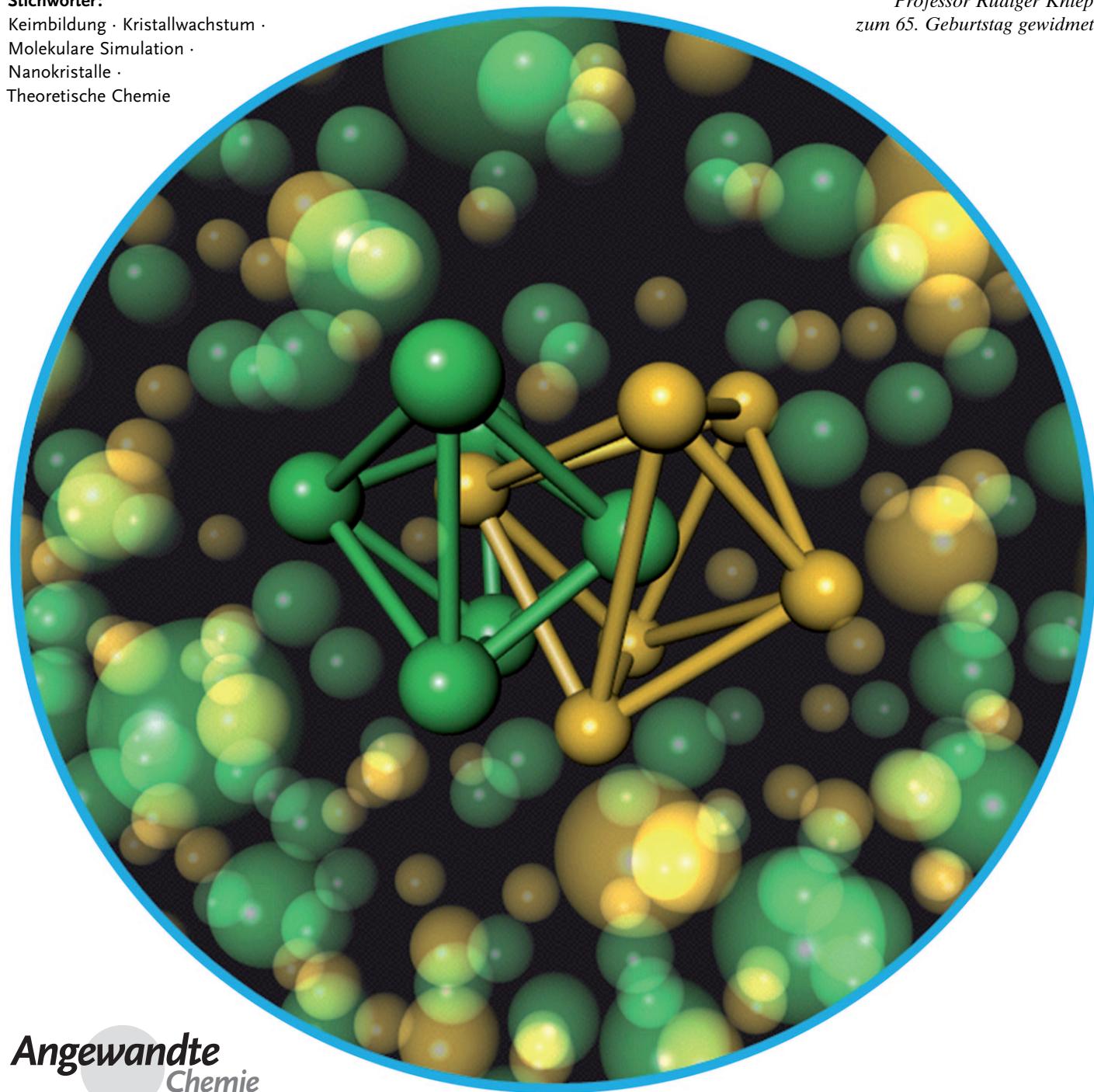
Keimbildung · Kristallwachstum ·

Molekulare Simulation ·

Nanokristalle ·

Theoretische Chemie

Professor Rüdiger Kniep  
zum 65. Geburtstag gewidmet



Die Modellierung von Keimbildungsprozessen durch molekulare Simulation ermöglicht nicht nur die Berechnung kinetischer und thermodynamischer Eigenschaften, sondern bietet zugleich mechanistische Einblicke auf atomarer Ebene. Die vielfältigen Möglichkeiten, Experimente durch Modellsimulationen zu ergänzen, sind jedoch mit der Überwindung einer Reihe von technischen Schwierigkeiten verbunden. Keimbildungsprozesse sind seltene Ereignisse, die direkten Brute-Force-Molekulardynamiksimulations nur in Ausnahmefällen zugänglich sind. Erst durch Fortschritte bei der Überbrückung von Zeit- und Längenskalen konnten kürzlich entwickelte Ansätze auch solche Simulationen ermöglichen, die lange Zeit als undurchführbar galten. Dabei können einerseits generische Modelle zur Erarbeitung eines allgemeinen Verständnisses genutzt werden. Zum anderen sind aber auch detaillierte Einblicke in realitätsnahe Systeme möglich, sofern die Kristallbildungsprozesse in handhabbare Module unterteilt werden. So können die Assoziation einzelner Ionen in der Lösung, die Bildung von geordneten Motiven, Reifungsreaktionen, Keimbildung und postkritisches Wachstum von Nanokristallen auf molekularer Ebene untersucht werden. Durch die Analyse des Wechselspiels mit additiven Molekülen lassen sich zudem Einblicke in funktionalisierte Nanopartikel und Kompositmaterialien gewinnen.

## 1. Einführung

Keimbildung und Kristallwachstum stellen das Fundament der meisten Festkörper dar, angefangen von der unbewohnten anorganischen Materie bis hin zu Bestandteilen von Lebensformen. Es ist daher kaum überraschend, dass es ein immenses fächerübergreifendes Interesse an einem grundsätzlichen Verständnis dieser Prozesse gibt. Ziel ist es, die Keimbildung und ihre Folgeprozesse zu steuern, zu optimieren und nach Möglichkeit auch vorherzusagen. Ein Hauptaugenmerk gilt der Anfangsphase der Kristallisation, die einen starken Einfluss auf die Struktur und damit auch auf die Eigenschaften des Endprodukts hat, deren mechanistische Aufklärung aber trotz aller Bemühungen immer noch eine große Herausforderung<sup>[1]</sup> ist. Das entscheidende Problem besteht darin, dass die Prozesse, die auf atomarer Ebene stattfinden, mit den gegenwärtigen experimentellen Methoden kaum zu erfassen sind. Hier kommt nun die Computersimulation ins Spiel, die sehr wohl in der Lage ist, die gewünschte molekulare Auflösung zu bieten. Moderne Ansätze der molekularen Simulation bieten die Möglichkeit, strukturelle Einblicke zu gewinnen, dynamische Vorgänge aufzuklären und thermodynamische Größen der Keimbildung vorherzusagen.

In diesem Aufsatz beschreiben wir die Anwendung von molekularen Simulationen bei der Aufklärung der atomaren Prozesse, die in der Anfangsphase einer Kristallisation ablaufen. Grundsätzlich sind die Prozesse der Keimbildung und des Kristallwachstums (ersteres ist ein relativ selten auftretendes Ereignis, letzteres läuft auf Zeitskalen jenseits von Mikrosekunden ab) eine immense Herausforderung an die

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einführung</b>	2043
<b>2. Molekulare Simulation</b>	2043
<b>3. Keimbildung</b>	2046
<b>4. Nanokristalle</b>	2054
<b>5. Ausblick</b>	2058
<b>6. Resümee</b>	2059

Methoden der molekularen Simulation. Wir beginnen mit einem kurzen Überblick über die wichtigsten Techniken der molekularen Simulation, beschreiben ihr Anwendungspotential zur Untersuchung der Keimbildung und verweisen nicht zuletzt auch auf Einschränkungen der Methoden. Vorgänge, deren Beschreibung grundsätzliche Schwierigkeiten bereitet, sind die Entstehung (und Stabilität) von Nu-

kleationskeimen sowie die Aggregation von Nanokristallen zu Kompositmaterialien. Hier haben jüngste methodische Fortschritte dazu geführt, dass viele dieser Fragestellungen nun mit Methoden der molekularen Simulationen beantwortet werden können. Um dies zu illustrieren, präsentieren wir eine Reihe von Beispielen für die Anwendung von molekularen Simulationen zur Untersuchung der Stabilität von Nanokristallen und deren Wechselwirkung mit Oberflächenmolekülen. Ein übergreifender Schwerpunkt des Aufsatzes liegt auf den mechanistischen Einblicken, die mithilfe dieser Simulationen gewonnen werden können.

## 2. Molekulare Simulation

### 2.1. Molekulardynamik und Monte-Carlo-Simulationen

Die Grundlage molekularer Simulationen sind die Kräfte zwischen den Atomen und den Molekülen, die heute hinreichend genau charakterisiert sind. Mit Kenntnis dieser Kräfte

[\*] Prof. J. Anwar  
Computational Biophysics Laboratory  
Institute of Pharmaceutical Innovation  
University of Bradford, Bradford, BD7 1DP (Großbritannien)  
E-Mail: j.anwar@brad.ac.uk  
Prof. Dr. D. Zahn  
Lehrstuhl für Theoretische Chemie, Computer-Chemie-Centrum  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,  
Nägelsbachstraße 25, 91052 Erlangen (Deutschland)  
E-Mail: Dirk.Zahn@chemie.uni-erlangen.de

sind wir in der Lage, die kollektiven Eigenschaften eines Systems als Funktion der Zeit („Trajektorie“) zu „simulieren“. Ein molekulares Modellsystem kann dabei beispielsweise aus einer Ansammlung von gelösten Molekülen im Lösungsmittel bestehen. Die Methode der Molekulardynamik(MD)-Simulation nutzt dabei die Newtonsche Mechanik, um die zeitliche Entwicklung eines molekularen Systems anhand der Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen zu bestimmen.<sup>[2,3]</sup> Die Simulationen können bei konstanter Temperatur und konstantem Druck (NPT-Ensemble) ausgeführt werden, wodurch ein direkter Vergleich mit experimentellen Ergebnissen ermöglicht wird. Um unerwünschte Oberflächeneffekte zu beseitigen, werden dabei zumeist periodische Rahmenbedingungen eingesetzt. Die Trajektorien, die aus MD-Simulationen resultieren, zeigen das dynamische Verhalten der Moleküle im System und dienen so unmittelbar der Aufklärung von Reaktionsmechanismen. Thermodynamische Mittelwerte werden auf der Grundlage der ergodischen Hypothese der statischen Mechanik abgeschätzt. Hierbei wird angenommen, dass der zeitliche Mittelwert thermodynamischer Größen (nachdem das System in den Gleichgewichtszustand gebracht wurde) mit dem räumlichen Mittelwert übereinstimmt. Eine implizite Annahme ist, dass es dem System möglich sein muss, sich ungehindert zur Gleichgewichtsstruktur zu entwickeln – unabhängig von der anfänglich gewählten Konfiguration. Es sei darauf hingewiesen, dass die Simulation im NPT-Ensemble zwar eine Entwicklung des Systems hin zu einer geringen freien Energie erlaubt, der tatsächliche Wert der freien Energie aber nicht durch eine standardmäßige MD-Simulation errechnet werden kann.

Gilt die primäre Fragestellung der Bestimmung von Gleichgewichtszuständen oder der Berechnung thermodynamischer Durchschnittswerte (und nicht der Bestimmung einer Trajektorie oder eines kontinuierlichen Reaktionspfads), so bietet sich die Monte-Carlo(MC)-Simulation als eine alternative Methode zur Molekulardynamik an. Beim MC-Ansatz werden die benötigten Molekülkonfigurationen mittels zufälliger Atomverschiebungen erzeugt, die dann anhand eines Energiekriteriums, wie es von Metropolis et al.<sup>[4]</sup> eingeführt wurde, sowie der Boltzmann-Statistik akzeptiert oder abgelehnt werden. MC-Simulationen können in allen Standard-Ensembles einschließlich NPT ausgeführt werden.



Jamshed Anwar studierte Pharmazie und promovierte in chemischer Physik/Kristallographie am Birkbeck College der University of London. Von 1989 an arbeitete er am King's College in London und wurde dort 2000 zum Reader ernannt. 2005 nahm er einen Lehrstuhl in Computational Pharmaceutical Sciences am Institute of Pharmaceutical Innovation (IPI) der University of Bradford an und ist gegenwärtig Forschungsdirektor der Bradford School of Pharmacy und des IPI. Seine Forschungen gelten der molekularen Simulation und statistischen Thermodynamik von organischen Festkörpern und weicher Materie mit Schwerpunkt auf Pharmazeutika und dem Wirkstofftransport. Er ist Träger des R. P. Scherer Award (1986) und des Pfizer Award (1999).

## 2.2. Molekulare Modelle

Die Genauigkeit von Simulationen hängt von der Genauigkeit der Eingangsparameter ab, vor allem von der gewählten Beschreibung und der Parametrierung der interatomaren Wechselwirkungen des Modells. Das Wechselwirkungspotential und die daraus resultierenden Kräfte können durch Ab-initio-Rechnungen erhalten werden; eine solche quantenmechanische Beschreibung ist adäquat, wenn z.B. kovalente Bindungen gespalten oder gebildet werden. Bleibt jedoch die Integrität der Moleküle erhalten, bietet sich die approximativere Beschreibung durch die Molekularmechanik an. Im Rahmen der Molekularmechanik werden die Elektronen nicht explizit behandelt, und die Moleküle werden im Wesentlichen durch ein Kugel-Feder-Modell beschrieben. Das Wechselwirkungspotential (oft als Kraftfeld bezeichnet) für ein molekulares System umfasst zwei Komponenten: 1) den intermolekularen Anteil, für den oft eine paarweise Wechselwirkung zwischen den Atomen angenommen wird (einfache Darstellungen beruhen auf Van-der-Waals- (normalerweise Lennard-Jones-) und Coulomb-Termen); 2) die intramolekularen Wechselwirkungen, einschließlich Bindungsauslenkungen, Bindungswinkel und Torsionen.<sup>[2]</sup> Die atomspezifischen Parameter setzen sich somit aus den effektiven Radien, der Potentialtiefe der Van-der-Waals-Wechselwirkungen, Partialladungen und verschiedenen Kraftkonstanten für die intramolekularen Wechselwirkungsterme zusammen.

Die Parameter eines Kraftfeldes werden zunächst durch eine Reihe von Informationsquellen (experimentelle und/oder Ab-initio-Rechnungen) festgelegt bzw. abgeleitet, um dann oftmals auf empirischem Weg bezüglich der Simulationsergebnisse optimiert zu werden. Die Genauigkeit der Simulationen wird direkt durch die Kraftfeldparameter bestimmt. Allerdings wird normalerweise nicht so vorgegangen, dass man einen Parametersatz ermittelt, der genau das explizite Wechselwirkungspotential für ein bestimmtes Molekül beschreibt – vielmehr liegt das primäre Interesse auf der Definition begrenzter Parametersätze, die auf verschiedene Moleküle übertragbar sind. Ein solches Vorgehen stellt einen Kompromiss von Übertragbarkeit und Genauigkeit dar. In den umfangreichen Studien zur Vorhersage von Kristallstrukturen, in denen versucht wurde, eine Kristallstruktur auf



Dirk Zahn (geb. 1972) studierte Physik und promovierte in Chemie an der TU Darmstadt. Er arbeitete am MPI für Festkörperforschung in Stuttgart, an der ETH Zürich und am MPI für Chemische Physik fester Stoffe in Dresden, wo er nach seiner Habilitation 2006 als Heisenberg-Stipendiat weiterforschte. 2010 wurde er zum Professor für Theoretische Chemie an die Universität Erlangen-Nürnberg berufen. Seine Forschungen gelten der molekularen Simulation mit Schwerpunkt auf Keimbildungs- und Selbstorganisationsprozessen. In diesem Zusammenhang entwickelte er spezifische Methoden der MD-Simulation zur Überwindung des Zeit- und Längenskalenproblems.

der Grundlage der Molekülstruktur zu identifizieren, zeigte sich, dass die Genauigkeit der gängigen Kraftfelder wie AMBER,<sup>[6]</sup> GROMOS,<sup>[7]</sup> CHARMM<sup>[8]</sup> und UFF<sup>[9]</sup> stark schwankt. Eine Mindestanforderung an einen Satz von Kraftfeldparametern sollte die Reproduktion bekannter Lösungs- oder Festkörpereigenschaften mit einer Genauigkeit von 5 % sein. Eine Nichteinhaltung dieser Anforderungen macht eine explizite Optimierung der Kraftfeldparameter für das bestimmte Material nötig.<sup>[10-12]</sup>

Spezifischere Kraftfelder sind erheblich besser in Hinblick auf die Genauigkeit, beschränken sich dann aber auf bestimmte Materialklassen, wie reine Metalle,<sup>[13]</sup> Metallhalogenide<sup>[14]</sup> oder Metalloxide.<sup>[15]</sup> Eine Vergrößerung (hinsichtlich der Längenskala) der atombezogenen Kraftfeldmodelle bieten die so genannten Coarse-Grained-Modelle, bei denen eine Atomgruppierung (normalerweise drei bis fünf Atome) durch ein einzelnes Teilchen repräsentiert wird. Solche Modelle vernachlässigen chemische Details zugunsten von Recheneffizienz und dienen somit der Erarbeitung eines eher allgemeineren, weniger detaillierten Verständnisses.

Die Wahl des Modells hängt von der Fragestellung ab, es gibt aber auch technische Aspekte, die diese Wahl letzten Endes bestimmen können. Die wichtigsten Einschränkungen bei Moleküldynamiksimulationen liegen in der Systemgröße und der Zeitskala. Bei derzeitigen Rechnern liegt die Obergrenze bei ungefähr 1000 Partikeln und einer Propagation über 10–100 ps, wenn die Elektronen explizit berücksichtigt werden müssen (Ab-initio-MD). Bei Kraftfeldmodellen liegen typische Systemgrößen bei 10000 bis 50000 Partikeln und Simulationszeiten bei 10–100 ns. Die Systemgröße und die Simulationszeit sind natürlich gekoppelt, so können z. B. bei gleichem Aufwand weniger Partikel für längere Zeiträume simuliert werden. Um also besonders lange Simulationszeiten zu erreichen, müssen die Anzahl der Partikel im System, die Komplexität des Wechselwirkungspotentials oder beides reduziert werden. Beim Coarse-Grained-Ansatz wird die Partikelzahl in der Tat reduziert, während die Anzahl der Moleküle gleich bleibt.

### 2.3. Das Problem der Zeit- und Längenskala

Keimbildung und Kristallwachstum sind für direkte Brute-Force-Simulationen kaum zugänglich, wenngleich aus unterschiedlichen Gründen. Das Kristallwachstum ist ein relativ langsamer Prozess, der in MD-Simulationen nur für einfache Systeme beschreibbar ist. Die Keimbildung andererseits gehört zu den aktivierten Prozessen und ist somit ein seltenes Ereignis, das zudem nur lokal beobachtet werden kann. Bei einer wässrigen Lösung mit 10–20 % Übersättigung liegt die Keimbildungsrate oftmals in der Größenordnung von nur einem Keim pro  $\text{cm}^3$  und Sekunde. Demgegenüber steht die viel kleinere Systemgröße der Simulationen von typischerweise 100000 Partikel in einer Simulationsbox von  $12 \times 12 \times 12 \text{ nm}^3$ , was bedeutet, dass nur ein Volumen von etwa  $10^{-24} \text{ cm}^3$  betrachtet werden kann. Dies entspricht einer Keimbildungsrate von  $10^{-24} \text{ s}^{-1}$ , sodass in einer Brute-Force-MD-Simulation eine spontane Keimbildung durchschnittlich alle  $10^{24} \text{ s}$  (entsprechend  $10^{16}$  Jahren!) erwartet werden

kann.<sup>[16]</sup> MD-Simulationen erreichen aber gegenwärtig kaum die  $\mu\text{s}$ -Skala. Damit wird offensichtlich, dass ein Brute-Force-Ansatz, d. h. die direkte MD-Simulationen zur Beobachtung einer spontanen Keimbildung, kaum zweckmäßig ist. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Studie von Matsumoto et al. zur spontanen Keimbildung von Eiskristallen,<sup>[17]</sup> in der Brute-Force-MD-Simulationen zur Trajektorienberechnung genutzt wurden. Jede der Trajektorien nahm mehrere Monate an Hochleistungsrechenzeit in Anspruch, und nur eine zeigte tatsächlich ein Keimbildungereignis.

Können Keimbildungen angesichts dieser Herausforderungen überhaupt simuliert werden? Allgemeiner gefragt: Haben Simulationen überhaupt einen Wert für die Grundlagenforschung über Keimbildung und Kristallwachstum? Um zu einer positiven Antwort zu kommen, bedarf es zusätzlicher Entwicklungen wie gelenkter Simulationsmethoden und/oder einer Fokussierung auf geeignete Aspekte des Problems. Die Zielsetzung lautet dann nicht, Keimbildung und Kristallwachstum global zu simulieren, sondern einzelne Aspekte des Problems zu erkunden, um diese anschließend zu einem umfassenderen Bild zusammenzufassen.

Gelenkte Simulationen von Keimbildungen benötigen einen Ordnungsparameter, der zwischen einem Festkörper und einer Schmelze (oder einer Lösung) unterscheiden kann. Durch zusätzliche Kräfte/Zwangsbedingungen können diese Ordnungsparameter gezielt eingestellt werden, z. B. als allmähliche Annäherung an den für den Festkörper charakteristischen Wert. Diese Methoden können auch die freie Energie eines Systems als Funktion der Größe des Nukleus bestimmen und bieten somit Zugang zur Aktivierungsenergie der Keimbildung und zum kritischen Radius und erlauben auch strukturelle Einblicke. Es gibt eine Reihe von Varianten gelenkter MD-Simulationen, z. B. die Umbrella-Sampling-Methode, MD-Simulationen mit Zwangsbedingungen und Metadynamikmethoden.

All diese Ansätze der gelenkten Simulation haben sowohl Vor- als auch Nachteile. Eine wichtige Einschränkung liegt darin, dass man bestimmte Entscheidungen vorwegnehmen muss, insbesondere in Bezug auf den Endzustand und den Reaktionspfad. In der Realität könnte ein System aber über einen anderen Reaktionspfad nukleieren, als vorgegeben wurde. Klar ist, dass man nach Möglichkeit Ordnungsparameter verwenden sollte, die nur minimale Vorgaben bezüglich des Endzustands und des gewählten Reaktionspfades beinhalten. Zum Beispiel sollte ein guter Ordnungsparameter für die Keimbildung die Entstehung jedes Festkörpers, unabhängig dessen Struktur, ermöglichen. Nur so kann eine Simulation auch Phasenumwandlungen während des Wachstums eines Aggregats erfassen (Ostwaldsche Stufenregel<sup>[18]</sup>).

Eine alternative, voraussetzungsfreie Vorgehensweise ist der Transition-Path-Sampling(TPS)-Ansatz, der jedoch die Simulation eines ganzen Ensembles von Trajektorien erfordert. Der Fokus liegt dabei auf dem Keimbildungereignis selbst, d. h., es wird ein relativ schmales Zeitfenster betrachtet und eine Wartezeit für die spontane Bildung eines Nukleus entfällt weitgehend. Dieses iterative Verfahren geht von einer einzelnen Trajektorie aus, die einem möglichen Reaktionspfad entspricht (der aber nicht notwendigerweise der bevorzugte ist), wobei die Keimbildung entweder durch Brute-

Force- oder gelenkte MD-Simulationen erzwungen werden kann. Weitere, zunehmend realistischere Reaktionspfade werden durch Modifikationen der jeweils vorhergehenden Trajektorie erzeugt, indem Momentaufnahmen gestört (z.B. durch leichte Modifikation der Impulse) und anschließend in beide Richtungen der Zeit propagiert werden. So entsteht eine MC-Simulation im Trajektorienraum (nicht im Ortsraum), wobei eine Wertung der Trajektorie nur bei einem erfolgreichen Keimbildungereignis erfolgt. Durch diese Auswahl wird letztendlich die Gesamtheit aller Reaktionspfade der Keimbildung abgedeckt, ohne dabei Mechanismusmodelle vorzugeben. Die TPS-Methode besticht durch die rasche Evolution von Trajektorien hin zum Reaktionsweg mit der geringsten Energiebarriere, selbst bei unrealistischer Starttrajektorie (etwa aufgrund von zu starker Forcierung des Kristallisierungsprozesses durch Zwangskräfte). Nach der Konvergenz des Trajektorien-Samplings, oder zumindest ausreichender Relaxation von der Ausgangstrajektorie, führen TPS-Simulationen somit zu realistischen, grundsätzlich vorurteilsfreien Reaktionsrouten.

Wenn die Kristallisationskinetik nicht durch die Bildung eines kritischen Nukleus bestimmt wird, sondern primär durch die Diffusion gelöster Teilchen zum entstehenden Aggregat, können fokussierte MD-Verfahren helfen, einen hohen Rechenaufwand einzusparen. Durch die Modellierung der Diffusion auf eine implizite Weise können explizite MD-Simulationen auf die wichtigeren Ereignisse der Partikelassoziation und der Strukturrelaxation des Aggregats konzentriert werden.

Die Wahl des geeigneten Simulationsverfahrens zur Untersuchung von Kristallisationsprozessen hängt stark vom gewählten System und den gewünschten Einblicken ab. Im Folgenden werden eine Reihe von Arbeiten zur Keimbildung und zur Stabilität von Nanokristallen mit einem Fokus auf der Simulationsmethodik vorgestellt.

### 3. Keimbildung

#### 3.1. Die klassische Nukleationstheorie (CNT) und ihre Grenzen

Auf der mikroskopischen Ebene treten in Flüssigkeiten und Lösungen ständige Dichtefluktuationen bezüglich der Dichte bzw. der Bestandteile der Lösung auf. In einer übersättigten Lösung führen diese Fluktuationen zur spontanen Bildung von Agglomeraten, die sich entweder auflösen oder aber stabil werden und weiter wachsen können. Welche dieser beiden Situationen eintritt, hängt im einfachsten Fall nur davon ab, ob die Agglomerate kleiner oder größer als eine bestimmte kritische Größe sind. Dies bedeutet, dass es eine Energiebarriere zum Keimbildungsprozess gibt. Im Experiment kann dies dadurch beobachtet werden, dass man eine Flüssigkeit weit unter ihren Gefrierpunkt abkühlen kann oder dass es bei übersättigten Lösungen eine metastabile Zone gibt, in der keine Keimbildung stattfindet (sofern die Lösung frei von Verunreinigungen und anderen Störungen ist).

Auf den ersten Blick erscheint die Thermodynamik der Kristallisation eher einfach und im Wesentlichen durch das

Phasendiagramm bestimmt. Phasendiagramme kennzeichnen als Funktion der Konzentration, der Temperatur und/oder des Drucks, ob eine Verbindung ausfällt oder als Flüssigkeit bzw. in der Lösung verbleibt. Neben der Phasenstabilität sind aber auch kinetische Aspekte von Bedeutung für viele Szenarien der Kristallbildung. Dies gilt insbesondere für die Regulierung (oder gar einem gezielten Steuern) der inneren Struktur, der Kristallitgröße und/oder des Kristallhabitus. Eine Methode zur Beschreibung der Kinetik von Kristallisationsvorgängen ist durch die klassische Keimbildungstheorie (CNT) gegeben. Sie stellt einen zwar einfachen, aber für viele Systeme effektiven Weg dar, um das Kristallwachstum auf einer quantitativen Basis zu beschreiben.

Komplexere Kristallbildungsprozesse, die nicht hinreichend durch die CNT beschrieben werden können, werden hier als nichtklassische Keimbildung bezeichnet und später im Text angesprochen. Zudem konzentrieren wir uns hier auf die homogene Keimbildung, für die heterogene Keimbildung verweisen wir auf den Übersichtsartikel von Sear.<sup>[21]</sup>

Im Rahmen der CNT wird die Energetik der Keimbildung durch zwei Terme als Funktion der Aggregatgröße formuliert. Begünstigend für die Bildung einer kristallinen Phase ist der Gewinn an freier Energie (bzw. Enthalpie falls die Simulation bei konstantem Druck abläuft), der daraus resultiert, dass das Material organisiert wird, d.h. eine Anordnung niedrigster Energie annimmt. Letztendlich ist dies die Energiedifferenz zwischen den chemischen Potentialen des Kristalls und dessen Schmelze bzw. der Lösung. Auf der anderen Seite erfordert die Keimbildung die Bildung einer Oberfläche, d.h. einer Grenzfläche zwischen dem Nukleus und der Schmelze bzw. dem Lösungsmittel. Die Gesamtenergie setzt sich dann aus einem ungünstigen Oberflächenenergieterm und einem günstigen Volumenterm zusammen.

Für die meisten Anwendungen der CNT werden die Kristallisationskeime als kugelförmig angenommen und die beiden Energieterme als Funktion des Radius formuliert. Da reale Keime jedoch im Allgemeinen nicht kugelförmig sind und eine Vielfalt von Morphologien annehmen können, wollen wir eine formunabhängige Formulierung der CNT herleiten. Dazu formulieren wir die Oberflächen- und Volumenterme der Energie als Funktion der Partikelanzahl  $N$  in den Aggregaten um. Für alle regelmäßigen Formen (Würfel, Polyeder, Kugeln, Zylinder, Prismen usw.) skaliert  $N$  linear mit dem Volumen, während die Oberfläche proportional zu  $N^{2/3}$  ist. Damit kann eine formunabhängige Beschreibung der freien Energie pro Partikel durch Gleichung (1) ausgedrückt werden:

$$G(N) = c_{\text{Oberfläche}} N^{2/3} - \mu N, \quad (1)$$

wobei  $c_{\text{Oberfläche}}$  die Oberflächenpartikelkonzentration,  $N$  die Partikelzahl und  $\mu$  das chemische Potential pro Partikel ist. Abhängig von der Gestalt des Kristallits, kann Gleichung (1) in die konventionelle Notation, die auf dem Radius des Nukleus basiert, umgewandelt werden. Für kugelförmige Aggregate ergibt sich mit

$$N = \rho \frac{4}{3} \pi r^3 \quad \text{und} \quad 4\pi r^2 \gamma = c_{\text{Oberfläche}} N^{2/3}$$

die Gleichung (2):

$$G(N) = \left( \sqrt[3]{36\pi} \rho^{-2/3} \right) \gamma N^{2/3} - \mu N, \quad (2)$$

wobei  $\rho$  die Partikeldichte und  $\gamma$  die Oberflächenenergiendichte ist. Durch Ableiten der freien Energie nach der Aggregatgröße können die Größe des kritischen Nukleus und die entsprechende freie Energiebarriere der Keimbildung bestimmt werden [Gl. (3)]:

$$0 = \frac{dG(N)}{dN} \Big|_{N_{\text{krit}}} \Rightarrow N_{\text{krit}}, \quad \Delta G^* = G(N_{\text{krit}}) \quad (3)$$

Die Wahrscheinlichkeit für die Bildung eines solchen Nukleus (und damit die Kristallisationsgeschwindigkeit) ist dann durch Gleichung (4):

$$I_{\text{Keimbildung}} = I_0 \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{k_B T}\right), \quad (4)$$

wobei  $I_0$  der kinetische Vorfaktor ist. Dieser kann durch Untersuchung der mittleren Zeitspanne abgeschätzt werden, die der kritische Nukleus benötigt, um einen stabilen Zustand (Umkehrung der Zerfallsgeschwindigkeit) zu erreichen. Die direkte Bestimmung solcher Relaxationszeiten kann einen hohen Rechenaufwand bedeuten. Als effektivere Herangehensweise ziehen wir daher eine von Auer und Frenkel entwickelte Methode vor.<sup>[22-24]</sup>

Das vielleicht wichtigste Verdienst der CNT liegt darin, dass sie die Kinetik der Keimbildung mithilfe von nur zwei Energiebeiträgen – einem Oberflächen- bzw. Grenzflächenterm und einem Volumenterm – beschreibt und so einen einfachen Zugang für sehr komplexe Prozesse bietet.<sup>[25]</sup> Die CNT kann viele experimentelle Beobachtungen sowohl für die homogene als auch die heterogene Keimbildung erklären, und sie erlaubt oftmals Einblicke in fundamentale Mechanismen. Allerdings scheitert die CNT bei detaillierteren Fragestellungen sowie am quantitativen Vergleich mit dem Experiment. Ein Kernproblem der CNT ist, dass die zugrundeliegenden thermodynamischen Größen (Volumen- und Oberflächenenergie) von makroskopischen Systemen abgeleitet werden, dann aber auf Aggregate von vielleicht zehn bis einigen hundert Atomen übertragen werden. Tatsächlich lehrt die Erfahrung aus den Simulationen aber, dass im Entstehen begriffene Aggregate nicht analog zu makroskopischen Kristallen behandelt werden können. Auf atomarer Ebene ist das Bild einer idealisierten, periodischen Struktur nicht nur eine drastische Vereinfachung, sondern möglicherweise gänzlich falsch. Für kleine Strukturen kann eine statistische Mittelwertbildung, wie etwa die Approximation durch eine einzelne Konfiguration eines kritischen Keims, unzureichend sein, denn in Wirklichkeit hat man es mit einer Mannigfaltigkeit an Übergangszuständen zu tun. Darüber hinaus zeigen Simulationen, dass die Grenzflächen zwischen Kristallkeim und der Schmelze bzw. der Lösung einen diffusen Zustand einnehmen können, um so eine energetisch günstigere Strukturen anzunehmen.<sup>[26]</sup> Zudem mehren sich die Hinweise, dass Lösungsmittel bestimmte Kristallstrukturmotive (Wachstumseinheiten oder Synthone)

begünstigen und somit nicht nur die Oberfläche, sondern auch die innere Struktur eines sich bildenden Keims beeinflussen können.<sup>[27]</sup> Des Weiteren ist nicht ersichtlich, wie im Rahmen der CNT die Auswirkungen minimalster Verunreinigungen auf die Keimbildung beschrieben werden können.

Die vielleicht größte Herausforderung für die CNT ist die Beschreibung mehrstufiger Keimbildungsprozesse. Zahlreiche experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass unter bestimmten Umständen die Keimbildung über zwei oder sogar mehr Stufen ablaufen kann. So können der Kristallbildung beispielsweise ungeordnete Cluster oder ein Mesokristall vorausgehen, gefolgt von der Bildung der kristallinen Phase durch Strukturumwandlungen innerhalb des Aggregats.<sup>[28-31]</sup> Ein solches nichtklassische Keimbildungsverhalten kann als spezieller Fall der Ostwaldschen Stufenregel<sup>[18]</sup> (mit der Modifikation von Stranski und Totomanov)<sup>[32]</sup> betrachtet werden. Demnach nukleiert zunächst diejenige Phase mit der geringsten Energiebarriere, woraufhin sich das System schrittweise hin zur stabilsten Phase weiterentwickelt. Die stufenweise Entstehung von unterschiedlichen Kristallstrukturen schließt Fest-fest-Phasenübergänge ein und erfordert so für jeden Schritt einen individuellen Nukleationsvorgang. Die zugrundeliegenden Mechanismen und die damit verbundene Energetik sind weitgehend unbekannt, wenngleich in jüngster Zeit einige Arbeiten erste Einblicke hierzu gewinnen konnten (siehe die folgenden Abschnitte). Allgemein gilt für geleitete MD-Simulationen, die auf Flüssig-fest-Ordnungsparameter zurückgreifen, dass viele Aspekte gerade von komplexen Prozessen schwer zu erfassen sind und womöglich sogar unbemerkt bleiben, da nur Energieunterschiede entlang der Modellreaktionskoordinate berechnet werden können. Fest-fest-Umwandlungen können im ungünstigsten Fall keine Veränderung des Ordnungsparameters hervorrufen, obwohl sich die freie Energie deutlich verringert. Daher müssen entsprechende Energieprofile mit großer Sorgfalt betrachtet werden. Kurzum, die verschiedenenartigen Einschränkungen der CNT und die nicht-klassischen Aspekte der Kristallbildung erfordern die explizite Berücksichtigung der mikroskopischen Natur der Aggregate und ihrer individuellen molekularen Wechselwirkungen.

### 3.2. Direkte Brute-Force-Simulation von Keimbildungsprozessen

#### 3.2.1. Realistische Modelle

Wegen der bekannten Schwierigkeit, die Keimbildung in direkten MD-Simulationen zu untersuchen, wird nach alternativen Möglichkeiten gesucht, den Prozess für solche Simulation zugänglich zu machen. Dies kann durch eine sehr gezielte Auswahl des Modellsystems und der zugrundeliegenden Protokollvariablen (Übersättigung, Unterkühlung usw.) erfolgen. Die vielleicht bekannteste Studie in dieser Hinsicht untersuchte die spontane Keimbildung von Eiskristallen<sup>[17]</sup> und benötigte mehrere Jahre an Hochleistungsrechenzeit. Homogene Nukleationen wurden auch für eine Wasser-Vakuum-Grenzschicht<sup>[33]</sup> und für NaCl-Schmelzen in Form von Nanotröpfchen untersucht.<sup>[34]</sup> Weitere Arbeiten zur Keimbildung aus der Lösung umfassten Modellstudien von Essigsäure in Tetrachlorkohlenstoff (wobei keine geordneten

Strukturen beobachtet wurden)<sup>[35]</sup> und von NaCl in Wasser (wobei Kristalle mit Kochsalz-Struktur beobachtet wurden).<sup>[36]</sup> In beiden Fällen ließ man die Aggregation durch ein Verdampfen des Lösungsmittels befördern.

Vielversprechender ist die Verwendung von MD-Simulationen zum Verständnis der molekularen Wechselwirkungen und Aggregationen, die der Keimbildung vorausgehen können. Etliche Studien zu einer Reihe von kleinen Molekülen wie Saccharin, Sulfathiazol und Dihydroxybenzoësäure haben ergeben, dass bestimmte molekulare Anordnungen, die sich in den gebildeten Kristallen als Strukturmotive manifestieren, schon vor der Keimbildung in Lösung vorhanden sein können.<sup>[27]</sup> In der Proteinkristallisation bestehen die kristallisierenden Einheiten eher aus Oligomeren denn aus Monomeren, z.B. ist Insulin dafür bekannt, als Dimer oder sogar Hexamer in übersättigten Lösungen aufzutreten.<sup>[37]</sup> Weiterhin scheint es, dass ein bestimmtes Lösungsmittel tatsächlich ein bestimmtes Strukturmotiv, z.B. ein Dimer, vordefinieren kann und damit die resultierende Kristallform festlegt. Ein besseres Verständnis der molekularen „Vormontage“ könnte die Möglichkeit eröffnen, die Keimbildung über die Auswahl des Lösungsmittels zu kontrollieren. Abgesehen von einigen wenigen Arbeiten, insbesondere zur Lösungsmittelchemie und der Kristallbildung von Tetrosäure<sup>[38,39]</sup> und 5-Fluoruracil<sup>[40]</sup> ist dieses Gebiet im Rahmen von Simulationsstudien weitgehend unerforscht.

Ein weitere wichtige Anwendung von Simulationen von Vorstrukturierungsprozessen vor der Keimbildung ist die Untersuchung von Additiven in der Lösung. Hier können Simulationen Aufschluss geben über die Hemmung von Keimbildungsprozessen. Ein Beispiel für solche Studien ist eine Arbeit von Parrinello et al. zur Fällung von CaCO<sub>3</sub> aus wässriger Lösung und des hemmenden Effekts von Polyacrylat-Ionen. Hierbei genügt die detaillierte Beschreibung der Assoziation von nur einigen Ionen, um schlüssige mechanistische Einblicke zu erarbeiten.<sup>[41,42]</sup>

### 3.2.2. Einfache generische Modelle

Das einfachste Modell für die Simulation molekulärer Kristallisationen sind harte Kugeln. Das Modell harter Kugeln wird oft als praxisfremd gesehen, hat aber eine experimentelle Entsprechung, nämlich harte Kolloide, deren Kristallisation experimentell umfassend untersucht wurde.<sup>[43]</sup> Als ein verfeinertes Modell können weiche Teilchen mit einem kontinuierlichen, kurzreichweiten Wechselwirkungspotential betrachtet werden. Eine spezielle Version sind die Lennard-Jones(LJ)-Partikel mit einem „12-6“-Potential, d.h. die Abstoßung skaliert mit  $r^{-12}$  und Anziehung mit  $r^{-6}$ . Die Wahl der Exponenten im Wechselwirkungspotential bestimmt den Grad der „Weichheit“ des Partikels: Je größer der Exponent, umso härter ist das Partikel. Das LJ-Potential (12-6) selbst bezieht sich auf die Edelgase. Neben einer hohen Recheneffizienz bieten die Kugelmodelle auch einen gewissen Bezug zu einer bestimmten Klasse von Materialien, für die Beschreibung eines spezifischen Materials sind sie allerdings oftmals zu ungenau.

Die ersten MD-Simulationen zur Keimbildung stützten sich sowohl auf das Modell harter Kugeln als auch auf Len-

nard-Jones-Partikel und galten der Keimbildung aus der Schmelze.<sup>[44]</sup> Um auf der Grundlage solcher Modelle die Kristallisation aus der Lösung zu untersuchen, mussten zunächst geeignete Modellparameter bestimmt werden.<sup>[45,46]</sup> Offensichtlich sind zumindest zwei Partikelarten erforderlich, um die gelöste Substanz und das Lösungsmittel nachzuahmen. Außerdem darf bei gegebener Temperatur und gegebenem Druck nur die gelöste Substanz kristallisieren, während das Lösungsmittel flüssig bleibt. Dies kann durch geeignete Wahl der LJ-Parameter für die gelöste Substanz und das Lösungsmittel erreicht werden.<sup>[45]</sup> Der Schlüssel für die Auswahl der Parameter war die vorhergehende Berechnung eines Phasendiagramms für LJ-Partikel (die einen immensen Simulationsaufwand erforderte).<sup>[47]</sup> Aufgrund dieser Vorstudien konnten die Parameter und thermodynamischen Bedingungen zuverlässig so gewählt werden, dass die gelöste Partikelspezies auskristallisierte, während das Lösungsmittel flüssig blieb.

Ausgehend von einer Startkonfiguration, in der die gelösten Partikel in der Lösung dispergiert waren, konnte die rasche Assoziation der gelösten Partikel mit anschließender Bildung einer amorphen Struktur beobachtet werden.<sup>[45]</sup> Die amorphe Struktur bildete anschließend durch Selbstorganisation kristalline Motive. Diese entstanden auf sequenzielle Weise, d.h. im Sinne der Oswaldschen Stufenregel. Die Beobachtung einer amorphen, flüssigkeitsähnlichen Struktur in dieser sowie auch anderen Simulationen ist bemerkenswert, da sie mit ähnlichen Beobachtungen in realen System wie dem „Ausölen“ niedermolekularer organischer Spezies<sup>[28]</sup> verbunden werden kann. Dichte, flüssigkeitsähnliche Phasen wurden zudem bei der Kristallisation von Proteinen gefunden<sup>[30]</sup> und konnten in einem zweidimensionalen kolloidalen Modellsystem beobachtet werden.<sup>[29]</sup>

Die Einblicke aus den Simulationen in Verbindung mit den experimentellen Befunden führen zu einer neuen Sichtweise der Keimbildungsmechanismen. Die implizite Vorstellung der CNT, dass Dichtefluktuationen, die die Keimbildung verursachen, mit der Anordnung der Partikel gekoppelt ist, wurde auf einen spezifischen Fall zurückgestuft. In anderen Fällen scheint es, dass die Dichtefluktuationen von der Ordnung der aggregierenden Moleküle entkoppelt sind. Demnach kann eine Dichtefluktuation zu einer metastabilen, verdichteten Flüssigphase führen (durch eine geringe freie Grenzflächenenergie begünstigt), anstatt direkt zu einer geordneten Struktur. Das Aggregat entsteht dann durch nachfolgende Ordnungsprozesse, und es müssen zwei Energiebarrieren überwunden werden: 1) die Barriere für das Entmischen der Lösung und 2) die der Keimbildung.<sup>[30]</sup>

In einer neueren Studie am Modell der Lennard-Jones-Partikel wurden Additive in das Simulationssystem einbezogen. Die Studie erbrachte Aufschluss über die allgemeine Wirkungsweise von Additiven, die die Kristallkeimbildung entweder fördern oder behindern.<sup>[45]</sup> Die Ergebnisse stellen insofern einen Durchbruch dar, als das Forschungsfeld bis dato kaum überprüfbare Hypothesen aufgeboten hat, abgesehen von der Vorstellung, dass die Modulatoren der Keimbildung analog zu denen des Kristallwachstums agieren, d.h. durch molekulare Erkennung und Koordination. Die entscheidenden Merkmale eines Additivs, das als Modulator der

Kristallkeimbildung agiert, sind: 1) eine starke Wechselwirkung mit dem gelösten Stoff, 2) die Fähigkeit, als Templat zu agieren oder die Bildung geordneter Motive zu verhindern (was sterisch, entropisch oder energetisch begründet sein kann), und 3) seine Grenzflächeneigenschaften. Zum Beispiel sollte ein wirksamer Keimbildungshemmer zum einen eine starke Wechselwirkung mit dem gelösten Stoff haben und zum anderen Komplexe bilden, die die kristallinen Motive, insbesondere die Periodizität, stören. Eine starke Affinität für den gelösten Stoff (im Vergleich zum Lösungsmittel und anderen Additivmolekülen) gewährleistet nicht nur, dass die Moleküle des Additivs im Aggregat eingeschlossen werden, sondern auch, dass kristalline Packungen gestört werden, indem die gelösten Partikel gezwungen werden, sich um das Additivmolekül herum anzuordnen. Diese Voraussetzungen – starke Affinität für den gelösten Stoff und die Fähigkeit, Kristallpackungen aufzubrechen – unterscheiden sich deutlich von den Voraussetzungen, wie sie für die Hemmung des Kristallwachstums benötigt werden. Abbildung 1 a zeigt den Einfluss von Additivpartikeln auf das Kristallgitter und die Störung der Keimbildung, während Abbildung 1 b ein Additiv zeigt (amphiles Dimer), das die Keimbildung fördert.

In einer ähnlichen Studie untersuchten Cacciuto und Frenkel die Nukleation von Kolloidkristallen auf verschiedenen Templatoberflächen.<sup>[48]</sup> Die Studie erweiterte die CNT

um die Keimbildung an Oberflächen, was einen Zugang zu heterogenen Keimbildungsszenarien eröffnet.

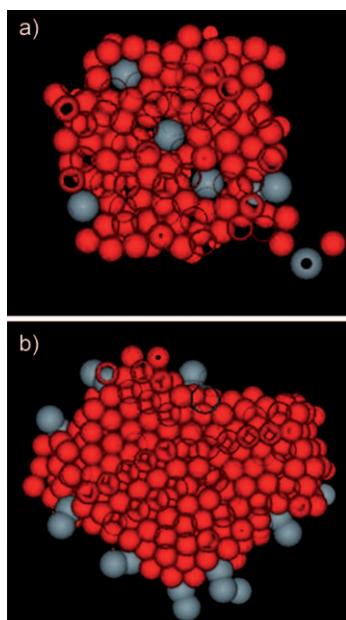
Obwohl diese Studien das Anwendungsspektrum vereinfachter Modelle verdeutlichen, bleibt das Zeit- und Längenskalenproblem selbst für die recheneffizienten Partikelmodelle bestehen. Tatsächlich wurden die oben beschriebenen konventionellen, d. h. Brute-Force-MD-Simulationen bei starken Übersättigungen ausgeführt, um die Kristallisation zu beschleunigen. Seltene Ereignisse wie die Keimbildung lassen sich in der Tat durch das Einführen großer chemischer Potentialdifferenzen (durch Unterkühlung, Druck oder Übersättigung) fast beliebig häufiger auslösen, jedoch sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Einblicke aus Simulationen mit stark unterschiedlichen chemischen Potentialen können z. B. auf Produktionsbedingungen wie die von Batch-Kristallisatoren oder die Kristallisation durch Sprühtrocknung anwendbar sein. Für andere Fragestellungen, wie etwa die Proteinkristallisation, sind sie hingegen ungeeignet, weil die thermodynamischen Triebkräfte hier sehr viel geringer sind und Fällungen einige Tage oder sogar Monate benötigen. Übermäßige Triebkräfte können dann leicht dazu führen, dass wichtige Zwischenstufen übersprungen werden oder der Prozess über ganz andere Reaktionswege läuft.

### 3.3. „Gelenkte“ Simulationen zur Keimbildung

Mit der Einführung von Simulationen mit Zwangsbedingungen ebneten Frenkel und Mitarbeiter vor einigen Jahren den Weg für Untersuchungen der Keimbildung aus der Schmelze. Die ersten Arbeiten verwendeten harte Kugeln und LJ-Teilchen.<sup>[22–24, 49]</sup> Späteren Studien schlossen NaCl<sup>[50]</sup> mit ein. Andere Arbeitsgruppen nutzten die gleiche Methodik für Studien der Keimbildung von Eis,<sup>[51–53]</sup> von Diamant<sup>[54]</sup> und von Aluminium.<sup>[55]</sup>

Gelenkte Simulationen, d. h. Simulationen mit Zwangsbedingungen, verwenden einen Ordnungsparameter  $\Phi$ , der eine Funktion der Koordinaten der kristallisierenden Spezies ist. Ein bestimmter Wert des Ordnungsparameters  $\Phi = \nu_0$  steht für die ungeordnete Struktur, z. B. die Schmelze oder die gelöste Substanz, während ein anderer Wert  $\Phi = \nu_1$  eine Kristallstruktur charakterisiert. Gelenkte Simulationen zwingen das System, einer Strukturentwicklung vom ungeordneten in den geordneten Zustand zu folgen, indem der Wert des Ordnungsparameters von  $\nu_0$  auf  $\nu_1$  hochgefahren wird. Entscheidend dabei ist, dass man den Ordnungsparameter so wählt, dass sich der Wert für den ungeordneten, flüssigen oder gelösten Zustand von dem des kristallinen Endzustands deutlich unterscheidet.

Die optimale Wahl des Ordnungsparameters  $\Phi$  wäre die tatsächliche Reaktionskoordinate der Keimbildung. Dies ist aber kaum möglich, da die hierzu benötigten Details in der Regel nicht bekannt sind. Die Ordnungsparameter – und somit ein Modell der Reaktionskoordinate – müssen also intuitiv festgelegt werden. Wie schon erwähnt, ist dies eine zentrale Einschränkung der Methode: Wenn die auf dieser Grundlage bestimmten Energieprofile nur als eine Funktion der Modellreaktionskoordinate gewonnen werden, so führen ungünstig gewählte Modelle der Reaktionskoordinate zu



**Abbildung 1.** Fallstudie zur Aggregation aus der Lösung, einschließlich der Rolle von Additiven. a) Additive (grau) mit starker Anbindung an die kristallisierenden Partikel (rot). Wegen eines zu groß gewählten Durchmessers stören die Additive die kristalline Ordnung des Aggregats, indem sie benachbarte Partikel zwingen, lokale Koordinationskonfigurationen einzunehmen, die nicht mit den Strukturmotiven des Kristalls übereinstimmen. b) Dimere Additive (grau) mit amphiphilem Charakter reduzieren die Grenzflächenenergie zwischen Aggregat und Lösungsmittel, wodurch die Kristallbildung begünstigt wird. Zur besseren Übersicht ist das Lösungsmittel in beiden Bildteilen nicht gezeigt.<sup>[45]</sup>

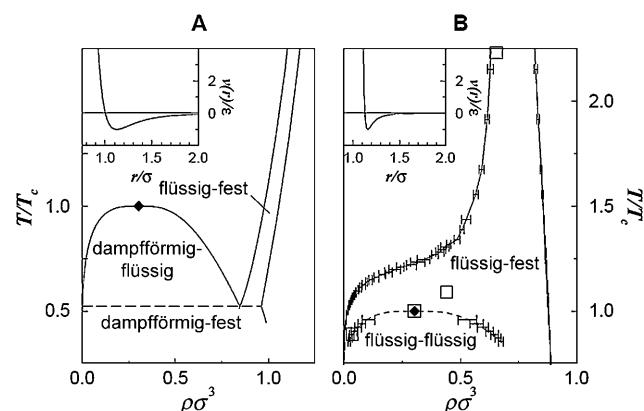
Energieprofilen, die dem Keimbildungsprozess nur unzureichend entsprechen. Beispiele für  $\Phi$  sind der Radius des Nukleus oder die Anzahl der aggregierten Moleküle. Die Bestimmung dieser scheinbar einfachen Größen bedarf wiederum eines Kriteriums, um identifizieren zu können, ob sich ein spezifisches Teilchen im festen Zustand befindet oder nicht – dies aber ist keine triviale Angelegenheit. Frenkel und Mitarbeiter führten flexiblere Ordnungsparameter ein, um die Koordination durch die nächsten Nachbaratome oder -moleküle zu beschreiben. Hierzu wurde ein Konzept lokaler Bindungsordnungen basierend auf Kugelflächenfunktionen entwickelt, das sowohl die Abstände als auch die Winkelverteilungen berücksichtigt.<sup>[49,56]</sup> Zur Simulation der NaCl-Keimbildung aus der Schmelze<sup>[50]</sup> wurde die Anzahl der aggregierten Teilchen im sich bildenden Keim mithilfe des Steinhardtschen lokalen Bindungsordnungsparameters  $Q_4$ <sup>[56]</sup> bestimmt.

Bei einer gelenkten Simulation wird die Standardmethode (sei es MD oder Monte-Carlo) um ein zusätzliches Zwangspotential ergänzt. Oft ist dies ein harmonischer Term der Form  $U = (\Phi - \Phi_0)^2$ , der die Simulation zum gewünschten Wert des Ordnungsparameters  $\Phi_0$  lenkt. Jeder Wert von  $\Phi_0$  bestimmt dabei einen gewünschten Zustand irgendwo zwischen der Flüssigkeit (oder Lösung) und dem ausgebildeten Kristall. Durch eine Serie von Simulationen mit unterschiedlichen  $\Phi_0$  (oder durch eine einzelne Parallelsimulation mit Techniken wie Parallel-Tempering) kann der vollständige Keimbildungsprozess abgetastet werden. Die Anwendung eines Zusatzpotentials bezeichnet man allgemein als „Umbrella-Sampling“, und auch die gelenkte Simulation fällt unter diesen Begriff. Die neueste Variante dieser Verfahren ist die Metadynamikmethode,<sup>[57]</sup> die den Konfigurationsraum eines Systems als Funktion eines kleinen Satzes von beschreibenden Koordinaten abtastet. Bei der Metadynamikmethode geht man im Prinzip so vor, dass bekannte Regionen im Phasenraum erschwert werden, sodass stabile Zustände aufgegeben und neue Konfigurationen gefunden werden. Als wichtige Einschränkung bleibt die Tatsache, dass die Energieprofile nur als Funktion der vorher gewählten Koordinaten bestimmt werden können. Anwendung fand die Methode zur Kristallstrukturvorhersage,<sup>[58–60]</sup> aber auch zur Untersuchung der Nukleation von Eis.<sup>[61]</sup>

Gelenkte Simulationen haben umfassende Einblicke in Keimbildungsprozesse eröffnet. Darüber hinaus haben diese Arbeiten auch einige Beschränkungen der CNT deutlich gemacht. So konnte gezeigt werden, dass die Grenzfläche zwischen Nukleus und Schmelze nicht immer scharf definiert ist, sondern eher diffus sein kann und dass die Anordnung der Atome an der Grenzfläche (um die Grenzflächenenergie zu minimieren) nicht der Struktur im Innern des Aggregats entsprechen muss.<sup>[24]</sup> Außerdem wurde festgestellt, dass Kristalleme oft nicht sphärisch sind und in einigen Fällen sogar deutlich ausgeprägte Facetten aufweisen.<sup>[55]</sup> Einige dieser Besonderheiten wurden durch Experimente mit kolloiden Teilchensystemen, bei denen die Keimbildung direkt beobachtet werden kann, bestätigt.<sup>[29]</sup>

Eine besonders bemerkenswerte Studie, in der eine gelenkte Simulation vorgenommen wurde, befasste sich mit dem Ursprung des „Kristallisationsfensters“ bei der Kristal-

lisation von Proteinen.<sup>[62]</sup> Bei niedrigen Übersättigungen wurde kaum Kristallisation beobachtet, während man bei höheren Übersättigungen – ab einer bestimmten Schwelle – eine amorphe Abscheidung identifizierte. Es scheint daher, dass das Kristallisationsfenster mit einer bestimmten Region im Phasendiagramm des Proteins verbunden ist.<sup>[63]</sup> Das Verhalten von Kolloiden in Lösung kann durch ein molekulares Phasendiagramm abgebildet werden. Dabei entspricht die Lösung dem Dampf der reinen kolloiden Phase, während die segregierte Phase der Flüssigkeit und der kolloidale Kristall der festen Phase entspricht (Abbildung 2). Das Phasendiagramm der globulären Proteine zeigt keine Koexistenzlinie zwischen Dampf- und Flüssigphase (d.h. zwischen einer Flüssigphase mit niedriger und einer mit hoher Dichte) und keinen Tripelpunkt. Das schließt aber nicht die Existenz einer metastabilen Flüssig-flüssig-Koexistenzlinie unterhalb der stabilen Flüssig-flüssig-Kurve aus. Zur einfachen Modellierung eines globulären Proteins verwendeten die Simulationen ein modifiziertes LJ-Potential. Für dieses generische Modellsystem berechneten ten Wolde und Frenkel die Energiebarriere für die Keimbildung an vier ausgewählten Punkten auf dem Phasendiagramm (Quadrate in Abbildung 2). Die Resultate sind insofern sehr bedeutsam, als die Keimbildungsbarriere reduziert und somit die Kinetik der Keimbildung in der Nähe des metastabilen kritischen Flüssig-flüssig-Punktes deutlich beschleunigt wird. Dieses Phänomen konnte auf große Dichtefluktuationen zurückgeführt werden, womit die Existenz des Kristallisationsfensters bestätigt wurde. Letztlich konnte auf dieser Grundlage eine Strategie zur Identifizierung optimaler Bedingungen für die Proteinkristallisation empfohlen werden. Eine solche Beschleunigung der Keimbildung in der Nähe des metastabilen kritischen Flüssig-



**Abbildung 2.** A) Typisches Phasendiagramm einer durch ein einfaches Lennard-Jones-Wechselwirkungspotential (Einschub) charakterisierten Substanz. Gestrichelte Linie: Tripelpunkt; ◆: kritischer Punkt zwischen Dampf- und Flüssigphase. B) Phasendiagramm eines kolloidalen Proteins mit ausschließlich kurzreichweiter Wechselwirkung (Einschub). Weder die stabile Koexistenz zweier Flüssigphasen (entsprechend der Koexistenz zwischen Dampf- und Flüssigphase in einem Standardphasediagramm) noch ein Tripelpunkt sind zu erkennen, stattdessen zeigt die gestrichelte Kurve in (B) eine *metastabile* Koexistenz zweier Flüssigphasen an. Die Barrieren zur Keimbildung von Kristallen wurde für ausgewählte Punkte (□) berechnet. Dabei ließ sich in der Nähe des metastabilen kritischen Punktes eine deutlich reduzierte Barriere feststellen. Wiedergabe nach Lit. [62] mit Genehmigung von *Science*.

flüssig-Punktes konnte durch Experimente mit Lysozymen betätigt werden.<sup>[64]</sup>

Gelenkte Simulationen wurden ebenfalls für Untersuchungen der Keimbildung von Eis eingesetzt. Radhakrishnan und Trout verwendeten den Steinhardtschen Zweikörper-Ordnungsparameter Q<sub>6</sub> zusammen mit einem Dreikörper-Ordnungsparameter für tetraedrische Koordination. Die Nukleation von Eis wurde durch Umbrella-Sampling-Simulationen entlang dieser Modellreaktionskoordinate erzwungen und die Keimbildungsbarriere für das TIP4P-Modell von Wasser ermittelt.<sup>[51,52]</sup>

In allen untersuchten Fällen wurde hexagonales Eis Ih beobachtet. Für die Keimbildungsbarriere ergaben sich Werte von  $54 k_B T$  bei 140 K,  $58 k_B T$  bei 160 K und  $63 k_B T$  bei 180 K. Die Werte sind, wie erwartet, deutlich höher als die Keimbildungsbarrieren von Lennard-Jones-Flüssigkeiten, die bei etwa  $20 k_B T$  liegen. Der Gefrierpunkt des TIP4P-Wassermodells bei 1 bar wurde zu 232 K bestimmt.<sup>[65]</sup> Für das gleiche TIP4P-Wassermodell wurde die Keimbildung von Eis auch mittels Metadynamikmethoden mit einem ähnlichen Satz von Ordnungsparametern und der Einbeziehung der potentiellen Energie untersucht.<sup>[61]</sup> Diese Simulationen ergaben eine höhere Keimbildungsbarriere von  $79 k_B T$  ( $T = 180$  K), und anstatt Eis Ih wurde nun die kubische Ic-Phase gefunden. Das unterschiedliche Ergebnis wurde hauptsächlich auf die im Vergleich zum Nukleus kleine Systemgröße und den daraus resultierenden Einfluss der periodischen Rahmenbedingungen der Simulationszelle zurückgeführt.

Trotz dieser Studien konnte bislang allerdings kein schlüssiges Verständnis der Keimbildung von Eis gewonnen werden. Es verbleibt die Frage nach geeigneten Ordnungsparametern, um das konkurrierende Wachstum der zwei Eisphasen Ih und Ic zu untersuchen.<sup>[53]</sup> Ebenso bedarf es größerer Simulationssysteme, um den Einfluss der periodischen Grenzbedingungen zu minimieren. Der bislang favorisierte Mechanismus ist der eines Zweistufenprozesses.<sup>[53]</sup> Demnach wird angenommen, dass zunächst kurze tetraedrisch angeordnete Fäden und Ringe aus Wassermolekülen entstehen, die miteinander zu einem diffusen Eis-ähnlichen Netzwerk verwachsen. Später lagern sich Wasserstoffbrücken in der amorphen Eis-ähnlichen Struktur um und passen so benachbarte Wassermoleküle aneinander an. Daraus ergibt sich ein Eis-Nukleus, der sich über das gesamte System hinweg ausbreitet.

Obwohl die Anwendung von Zwangsbedingungen zur Simulation der Keimbildung zweifelsohne elegant ist, bleiben ungelöste technische Herausforderungen. Insbesondere gibt es bislang keine Anwendungen auf molekulare Kristalle irgendeiner signifikanten Größe, mit Ausnahme der Keimbildung von Eis. Das zentrale Problem liegt in dem Auffinden eines geeigneten Ordnungsparameters, der den flüssigen oder gelösten Zustand und den Feststoff differenziert, ohne eine spezifische kristalline Struktur vorzugeben. Die Anwendung einer Modellreaktionskoordinate, die eine spezifische kristalline Form begünstigt, entspricht nicht der Wirklichkeit, in der das System zuerst andere Strukturen ausbilden kann, bevor die stabilste Struktur nukleiert. Ungeeignete Zwangsbedingungen bringen das System zwar zum Nukleieren, können aber eine unrealistische Endstruktur, ob nun kristal-

lin oder amorph, zur Folge haben. Gleichermaßen gilt auch für Prozesse vor der Keimbildung und für Strukturumwandlungen in post-kritischen Keimen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Ordnungsparameter dazu tendieren, systemspezifisch zu sein. Während voraussetzungsfreie Darstellungen von Ordnungsparametern für dichtgepackte Strukturen von Kolloiden erfolgreich gefunden werden konnten, bleibt das Auffinden eines geeigneten Ordnungsparameters z.B. für Wasser eine ungelöste Herausforderung.<sup>[51–53,61]</sup>

Trotz einiger Fortschritte zeigt der Vergleich mit dem Experiment (besonders für die Bestimmung der Kinetik über die CNT) gravierende Differenzen auf, und es ist nicht völlig offensichtlich, ob das Problem an den Simulationsmethoden oder an der grundsätzlichen Eignung der CNT liegt. Sogar für ein so einfaches generisches Modell wie das der polaren weichen Kugeln wurde ein komplexer Keimbildungsmechanismus beobachtet, an dem unterschiedliche Typen von geordneten Strukturen beteiligt sind.<sup>[49]</sup> Obwohl konkurrierende Kristallstrukturmotive im Prinzip auch durch gelenkte MD-Simulationen erfasst werden können, bleibt die Wahl eines geeigneten Ordnungsparameters ein ungelöstes Problem. Um die Entwicklung von unterschiedlichen Strukturen im Sinne der Ostwaldschen Stufenregel oder die Bildung einer amorphen oder einer Mesostruktur und deren anschließende Reorganisation untersuchen zu können, benötigt man voraussetzungsfreie Methoden.

### 3.4. Voraussetzungsfreie MD-Simulationen von Keimbildungsprozessen

Die direkte Untersuchung der Strukturänderungen eines Aggregats, das im Sinne der Ostwaldschen Stufenregel evolviert, würde extrem langwierige MD-Simulationen erfordern. Für die meisten Systeme sind solche Simulationen undurchführbar. Um das Überwinden der mit Strukturänderungen verbundenen Energiebarrieren zu beschleunigen, können mechanische Spannungen oder höhere Temperaturen simuliert werden. Solche Strategien können ebenfalls genutzt werden, um realistische Endkonfigurationen ausgehend von künstlich erzeugten Modellen zu gewinnen. Als ein Beispiel hierfür beschrieben Thi et al.<sup>[67]</sup> kürzlich die Bildung eines Nanokristalls ausgehend von einer amorphen Struktur. Durch das Einführen von mechanischer Spannung und hoher Temperatur wurde ein kubischer MnO<sub>2</sub>-Nanokristall zunächst in einen amorphen Zustand überführt und anschließend durch Temperaturniedrigung und Abschalten der mechanischen Spannung umkristallisiert. Dieser Ansatz ist nur bedingt voraussetzungsfrei; streng genommen ist er es nur für die Überführung der Nanokristalle in den amorphen (oder sogar geschmolzenen) Zustand mit hoher atomarer Beweglichkeit. Zwar wird die anschließende Umkristallisation nicht durch Zwangsbedingungen entlang eines vorgegebenen Ordnungsparameters beeinflusst, dafür übt aber die rasche Keimbildung ausgehend von einem thermodynamisch sehr instabilen Zustand einen gravierenden Einfluss aus.

Viele der Beschränkungen, die den oben beschriebenen Methoden anhaften, können mit dem von Chandler und Mitarbeitern entwickelten Ansatz des Transition Path

Sampling (TPS) oder Varianten wie dem Transition-Interface-Sampling und dem Forward-Flux-Sampling überwunden werden.<sup>[68,69]</sup> Diese Techniken sind speziell für seltene Ereignisse konzipiert und eignen sich damit auch für viele Keimbildungsprozesse. Merkmale solcher Prozesse sind eine lange Wartezeit bis zum spontanen Auftreten der Keimbildung und ein dann relativ schneller Wachstumsvorgang. TPS fokussiert die MD-Simulation auf das kritische Ereignis selbst, d.h. auf das relativ kurze Zeitintervall, in dem der interessierende Prozess stattfindet, und ignoriert weitgehend die lange Wartezeit, die dem spontanen Prozess vorausgeht.

Als Ausgangspunkt für TPS-Iterationen wird eine Starttrajektorie (ein Satz von Konfigurationen, jede bestehend aus Atomkoordinaten und Geschwindigkeiten als Funktion der Zeit) des seltenen Ereignisses benötigt. Dieser erste Reaktionspfad darf über ungünstige Zwischenstufen oder sogar falsche Mechanismen ablaufen und wird üblicherweise künstlich erstellt. Die anschließende Verbesserung der Reaktionspfade erfolgt iterativ. Hierzu wird von der vorangegangenen Reaktionstrajektorie eine Konfiguration des Systems zu einem bestimmten Zeitpunkt ausgewählt und entweder durch eine geringfügige Änderung der Atomkoordinaten oder der Geschwindigkeiten modifiziert. Diese Änderung erfolgt zufällig, wobei jedoch der Gesamtimpuls, Drehimpuls und die freie Energie des Systems erhalten bleiben müssen. Die modifizierte Konfiguration wird nun durch MD-Simulation in beide Richtungen der Zeit propagiert, und die resultierende Trajektorie wird geprüft, um festzustellen, ob der fragliche Prozess tatsächlich stattgefunden hat. Nur für den Fall, dass das gewünschte Ereignis innerhalb der neuen Trajektorie beobachtet wurde, wird die Trajektorie für die Erzeugung weiterer Reaktionspfade herangezogen. Dieses iterative Anhäufen von „erfolgreichen“ Trajektorien liefert eine Vielzahl von dynamischen Reaktionspfaden, von denen jeder eine mögliche Übergangsroute repräsentiert.<sup>[68,69]</sup>

Um eine Keimbildung mit TPS zu untersuchen, würde man zunächst eine geeignete Momentaufnahme aus einer rudimentären Keimbildungssimulation auswählen. Diese kann beispielsweise durch eine entsprechend gelenkte Simulation herbeigeführt werden. Bei jedem TPS-Schritt wird die Konfiguration leicht modifiziert und dann durch ungelenkte MD-Simulation in beide Richtungen der Zeit propagiert. Als erfolgreiche Trajektorien werden solche eingestuft, die den anfänglich ungeordneten Zustand (flüssig oder gelöst) und den nukleierten Zustand verbinden. Trajektorien werden verworfen, wenn sie vorwärts und rückwärts in den gleichen Zustand übergehen oder aber zu keinem definierten Endzustand konvergieren. Eine erfolgreiche Trajektorie bildet dann den Startpunkt für die nächste TPS-Iteration. Die vollständige (bzw. repräsentative) Sammlung erfolgreicher Trajektorien stellt die Gesamtheit aller möglichen Reaktionspfade dar, über die die Keimbildung ablaufen könnte.

Eine solche Generierung von Reaktionspfaden spiegelt eine Monte-Carlo-Simulation im Trajektorienraum wider, sodass die Wahrscheinlichkeit eines spezifischen Mechanismus direkt in Beziehung mit seiner Häufigkeit in der Sammlung erfolgreicher Übergangspfade steht. Weniger bevorzugte Reaktionspfade oder Mechanismen sind mit größeren Barrieren verbunden und treten im TPS folglich selten

auf. Entgegen dem ersten Keimbildungspfad, der künstlich hergestellt werden muss, ist die mechanistische Analyse, die nach der Konvergenzphase der TPS-Prozedur durchgeführt wird, voraussetzungsfrei. Dieses Merkmal macht TPS zu einem sehr wertvollen Verfahren für die voraussetzungsfreie Untersuchung von Reaktionsmechanismen bzw. allgemein von seltenen Ereignissen, die mit der Überwindung einer hohen Energiebarriere verbunden sind.

TPS ist besonders für solche Kristallisationen geeignet, die nicht durch Diffusionsprozesse bestimmt sind, sondern nur durch das Überwinden einer einzelnen Energiebarriere ausgelöst werden. Ein solcher Fall liegt oftmals bei Keimbildungen aus der Schmelze vor, nicht aber bei einer Aggregation aus der Lösung. Beispielsweise nutzten Moroni et al. TPS zur Untersuchung der Kristallisation einer Schmelze und zur detaillierten Analyse des Übergangszustandsregimes.<sup>[70]</sup> Die verschiedenen Kristallisationspfade, die ermittelt wurden, wiesen erhebliche Unterschiede bezüglich der Größe und Form der kritischen Nukleus auf. Somit erscheint das oft verwendete Bild eines einzelnen kritischen Nukleus (eine Grundannahme der klassischen Nukleationstheorie) als grobe Vereinfachung und sollte besser durch eine Mannigfaltigkeit von Übergangszuständen, die aus einem Satz unterschiedlicher Kristallisationspfaden resultieren, ersetzt werden.

TPS wurde auch verwendet, um Wechselwirkungen von Verunreinigungen mit Keimbildungsprozessen zu untersuchen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde das Zusammenspiel der Nukleation mit der Segregation von Verunreinigungen am Beispiel der NaCl-Schmelze und deren Verunreinigung mit F<sup>-</sup> und Br<sup>-</sup>-Ionen aufgezeigt.<sup>[71]</sup> Die zugrundeliegenden atomistischen Mechanismen lassen sich besonders gut durch den Vergleich des eutektischen Systems (NaCl/NaF) mit der Keimbildung von reinem NaCl oder der festen Lösungen (Einbau von Br<sup>-</sup>-Ionen) identifizieren. Insbesondere wurde festgestellt, dass die Keimbildung in spontan ausgebildeten Bereichen der Schmelze, die nur wenige Verunreinigungen aufweisen, stattfindet. Das anschließende Kristallwachstum ist mit der Diffusion solcher Verunreinigungen stark korreliert, wodurch die Aufnahme von Verunreinigungen in den Kristall zunächst vermieden wird.

Diffusionskontrollierte Prozesse bilden eine starke Einschränkung für TPS-Verfahren, obwohl uns eine TPS-Studie zur Aggregation aus der Lösung bekannt ist.<sup>[72]</sup> Für die Kristallisation aus reinen Schmelzen besteht dieses Problem nicht, und es hat auch nur eine untergeordnete Bedeutung für Schmelzen mit geringem Verunreinigungsgrad. Insbesondere bei geringer Ionenkonzentration bereiten Diffusionsprozesse Schwierigkeiten in der Beschreibung. So lieferte eine Studie von Zahn zur Aggregation von NaCl aus einer wässrigen Lösung lediglich Einblicke in die frühen Stadien der Assoziation von Ionen und der Bildung von Kristallstrukturmotiven.<sup>[72]</sup> Nachdem sich ein Nukleus gebildet hat, erfordert die Aufnahme weiterer Ionen den Transport von gelösten Stoffen zum Aggregat, sodass in der Simulation die Diffusion von gelösten Stoffen berücksichtigt werden muss. Eine Beschreibung durch direkte MD-Simulationen wäre zwar möglich, für viele Systeme würde aber ein nicht realisierbarer Rechenaufwand resultieren.

Die Kristallbildung aus einer verdünnten Lösung wird größtenteils durch die Diffusion bestimmt, d.h., sie wird durch zufällige Pfade über kleine (aber viele) Energiebarrieren verlangsamt. Während das TPS sehr gut für einzelne Barrieren funktioniert, erfordert die Simulation einer diffusionsgesteuerten Kristallbildung einen anderen Ansatz.

### 3.5. Simulationsansätze zur diffusionskontrollierten Aggregation

Verbindungen die eine niedrige Löslichkeitskonstante aufweisen, zeigen oftmals ein Ausfällungsverhalten, das von der klassischen Nukleationstheorie nur teilweise erfasst werden kann. Für die Kristallisation dieser Verbindungen müssen – absolut gesehen – sehr verdünnte Lösungen betrachtet werden, auch bei relativ hohen Übersättigungen. Betrachten wir das Problem am Beispiel der Kristallisation von  $\text{CaF}_2$  (Fluorit) aus der wässrigen Lösung. Um nur eine Formeleinheit von Fluorit aufzulösen, werden eine Million Wassermoleküle benötigt, denn die Ion-Ion-Wechselwirkungen sind deutlich stärker als die Ion-Wasser-Wechselwirkungen. Allein vom Standpunkt der potentiellen Energie her betrachtet, ist das Wachstum des Aggregats von Anfang an exotherm, also schon für die Bildung eines Ionenpaars. Hinsichtlich der Thermodynamik kann die Fällung nur mittels eines beträchtlichen Gewinnes an Entropie durch die Verteilung der Ionen in einem größeren Volumen (Lösung) verhindert werden. Solche Anforderungen bedeuten eine enorme Anzahl von Lösungsmittelmolekülen. Ansätze zur Simulation mit Zwangskräften müssen daher nicht nur großen Modellsystemen gewachsen sein, sondern – viel gravierender – benötigen extrem lange Trajektorien, um zuverlässige Statistiken zu gewährleisten. Dies kann den Rahmen der verfügbaren Ressourcen an Hochleistungsrechnern schnell um 5–10 Größenordnungen übersteigen.

Dieser Herausforderung kann jedoch durch spezifische Methoden begegnet werden. Vor kurzem haben Zahn und Mitarbeiter ein solches Verfahren entwickelt, bei dem die Diffusionsprozesse auf approximative Weise modelliert werden, um so den Bedarf an größeren Systemen und langen Simulationen zu reduzieren.<sup>[73]</sup> Die Assoziation gelöster Ionen/Moleküle an das Aggregat wird dabei durch einen sehr effizienten Docking-Ansatz beschrieben. Erst der Einbau in das Aggregat und die Strukturrelaxation des Gesamtsystems wird schließlich mithilfe einer detaillierten atomistischen Simulation studiert. Das Simulationsprotokoll ist also in verschiedene Schritte unterteilt, wobei sich jeder Schritt auf unterschiedliche Aspekte der Systemkomplexität konzentriert (und diese nach Möglichkeit reduziert). Das Wachstum des Aggregats wird, Partikel für Partikel, im Sinne einer iterativen Prozedur erforscht. Üblicherweise beginnt dies vom allerersten Anfang an, d.h. mit der Bildung eines Atom- oder Ionenpaars.

Selbst wenn es für die Assoziation von Ionen keine Barriere geben sollte, so können sehr wohl Barrieren bezüglich der Reorganisation der Aggregate vorliegen. In derartigen Fällen würde die volle Relaxation der Aggregatstruktur zum globalen Energieminimum aus kinetischen Gründen unterdrückt. Realistische Ansätze für das Wachstum des Aggregats

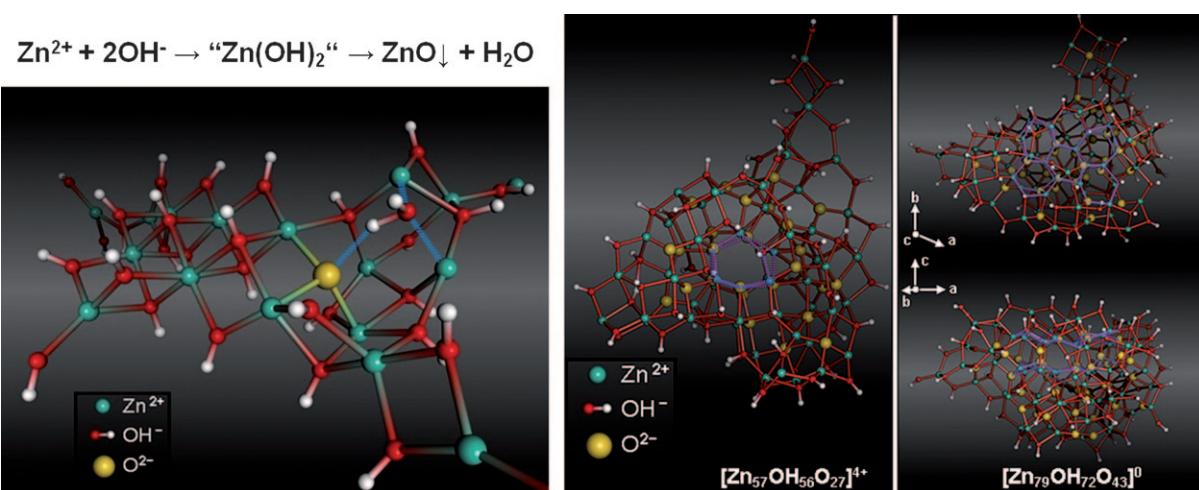
müssen daher auch transiente Strukturen berücksichtigen, die günstige, aber lokale Energieminima widerspiegeln. Ein wichtiger Aspekt der Kawska-Zahn-Methode beruht daher auf einem Relaxationsverfahren, das nicht notwendigerweise die globale Energieminimierung nach jedem Wachstumsergebnis erzwingt. Vielmehr beschreibt es das Kristallwachstum als eine Serie von strukturell verwandten Konfigurationen, die gegebenenfalls auch lokale Energieminima repräsentieren können. Ganz im Sinne der Ostwaldschen Stufenregel lässt sich so eine kontinuierliche Evolution der Aggregatstruktur während des Kristallwachstums beobachten.<sup>[73, 74]</sup>

Derartige Studien der Assoziation von Ionen und des Aggregatwachstums aus der Lösung können zudem Details über das Zusammenspiel von Lösungsmittelmolekülen mit den entstehenden Aggregaten herausarbeiten. Außerdem wurde ein kombiniert quantenmechanisch/klassisches MD-Schema entwickelt, um Reifungsreaktionen während des Kristallwachstums zu untersuchen. Ein bekanntes Beispiel für solche Prozesse ist die Keimbildung von  $\text{ZnO}$  aus ethanolischer  $\text{Zn}^{2+}/\text{OH}^-$ -Lösung. Im embryonalen Stadium der Aggregatbildung wird ein metastabiles Agglomerat von  $\text{Zn}^{2+}$ - und  $\text{OH}^-$ -Ionen gebildet. Es entsteht jedoch kein  $\text{Zn}(\text{OH})_2$ -Kristall, da Protonenübertragungsreaktionen an der Aggregatoberfläche zur Bildung von  $\text{O}^{2-}$ -Ionen (Abbildung 3, links) und zur Nukleation einer  $\text{ZnO}$ -Domäne im Kern des Aggregats (Abbildung 3, rechts) führen.<sup>[75]</sup>

### 3.6. Die Keimbildung von Nanokompositen

Die Bedeutung von Nanokristall-Polymer-Kompositmaterialien inspirierte zahlreiche theoretische Arbeiten zur Aufdeckung sowohl von strukturellen Aspekten als auch zum Verständnis der Selbstorganisationsmechanismen dieser Systeme.<sup>[76]</sup> Soweit diese Materialien aus der Schmelze gewonnen werden, lässt sich die Selbstorganisation durch Modellsysteme von Nanokristallen, die in einer Polymerschmelze oder direkt in eine feste Polymermatrix eingebracht wurden, studieren.<sup>[77–83]</sup> Um die Komplexität solcher Systeme zu verringern, wurden implizite Modelle für die Polymermatrix entwickelt. Dies erlaubt einen effizienten Fokus auf die Anordnung der Nanokristalle, bis hin zu deren Phasenverhalten in der Nano- bis Mesoskala. So konnten beispielsweise Sides et al. die Anordnung von Nanokristallen in Polymeren und Blockcopolymermatrizen im überzeugenden Einklang mit dem Experiment identifizierten.<sup>[77]</sup>

In Bezug auf die Fällung von Nanokompositen aus der Lösung ist die Lücke zwischen dem experimentellen Fortschritt und der Entwicklung geeigneter Simulationsprotokolle zur Erforschung von Syntheseprozessen besonders groß. Tatsächlich widmen sich die meisten Simulationsstudien der Wechselwirkung von einzelnen Molekülen mit speziellen Oberflächen eines gegebenen Nanokristalls (dies wird im Abschnitt 4.2 näher beschrieben). Solche Arbeiten stellen einen Anfangspunkt für das Verständnis der Fällung von Nanokristallen und deren Stabilisierung durch an die Oberfläche assoziierte Moleküle dar. Tiefergehende Einblicke, insbesondere in die Rolle solcher Moleküle, die direkt als Keimbildner agieren, erfordern jedoch unterschiedliche Si-



**Abbildung 3.** Nukleation von ZnO aus der ethanolischen Lösung (EtOH der Übersicht halber nicht gezeigt). Links: Aggregation von  $\text{Zn}^{2+}$ - und  $\text{OH}^-$ -Ionen und Vorstrukturierung zu oktaedrischen Motiven. Die anschließende Reifungsreaktion entspricht formal einem Protonentransfer  $\text{OH}^- + \text{OH}^- \rightarrow \text{O}^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ , der jedoch massiv durch die Coulomb-Wechselwirkung mit den angrenzenden  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen begünstigt wird. Das dabei gebildete Wassermolekül diffundiert in die ethanolische Lösung. Rechts: Nukleation von ZnO-Motiven und Wachstum eines ZnO/Zn(OH)<sub>2</sub>-Kern/Schale-Nanopartikels.<sup>[75]</sup>

mulationsansätze. Der Einfluss von Additiven in der Lösung und ihre Rolle bei Keimbildungsprozessen wurde am Beispiel einfacher, generischer Modelle (wie in Abschnitt 3.2 diskutiert) von Anwar et al. untersucht (Lit. [45]; siehe auch Abbildung 1). Auf der anderen Seite demonstrierten Zahn et al. derartige Untersuchungen an expliziten Stoffmodellen, insbesondere für die Bildung von Apatit-Kollagen-Kompositen und das dafür erforderliche Zusammenspiel der Assoziation von Ionen an Kollagen bis hin zur Bildung von hierarchischen Kompositen.<sup>[84–86]</sup>

Die Bedeutung von Apatit-Kollagen-Kompositen als wichtigster Bestandteil von Knochen und Zähnen hat eine große Anzahl von (biomimetischen) experimentellen und theoretischen Studien angeregt.<sup>[87–90]</sup> Um die enorme Komplexität metabolischer Prozesse zu bewältigen, bietet sich die Entwicklung biomimetischer Syntheserouten an, wodurch die Konzentration auf die Schlüsselaspekte der Keimbildung ermöglicht wird.<sup>[87]</sup> In ähnlicher Weise haben sich auch die atomistischen Simulationen auf solche Modellsysteme fokussiert, die nur einzelne Aspekte des komplexen Zusammenspiels der anorganischen Materie mit den Biomolekülen beschreiben. Auf diesem Wege konnten wir beispielsweise die Assoziation einzelner Ionen an Kollagenfasern in wässriger Lösung nachahmen und so ein atomistisches Verständnis der Versteifung oder Krümmung von Kollagen durch Calcium- oder Phosphationen erarbeiten. Dadurch ließen sich experimentelle Befunde zur veränderten Morphogenese der Komposite auf der Mesoskala anhand von Vorstrukturierungseffekten durch Ionen-Imprägnierungen erklären.<sup>[84]</sup>

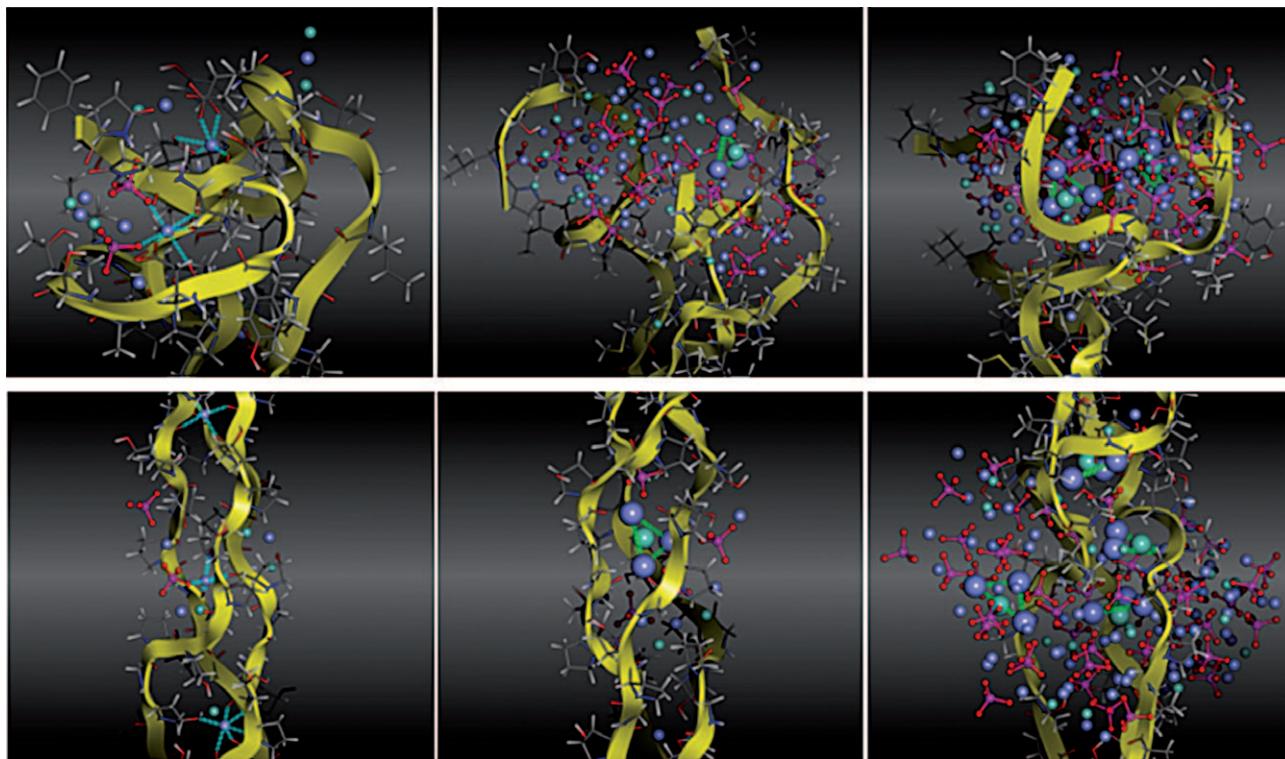
In einer anschließenden Studie wurden die Mechanismen der Aggregatbildung und der Wachstumskontrolle durch Kollagenfasern auf atomarer Ebene untersucht.<sup>[86]</sup> Diese Arbeit widmete sich der Anfangsphase des Keimbildungsprozesses – sowohl in Wasser als auch in wässrigen Lösungen, die Kollagenmoleküle enthalten. Auf diese Weise konnte die (Selbst)Organisation in verschiedenen Umgebungen studiert

und letztlich das veränderte atomistische Zusammenspiel, welches die Bildung von Apatit-Kollagen-Kompositen steuert, verstanden werden. Die Simulationen richten sich einerseits an die Aggregation, die durch das „Einfangen“ von Ionen an den Enden einer Kollagenfaser bzw. durch Assoziation an das tripelhelikale Rückgrat der Kollagenmoleküle vorangetrieben wird. Beide Aspekte wurden in separaten Simulationsläufen untersucht und mit einem dritten Modellsystem verglichen, in dem Calcium-, Phosphat- und Fluoridionen allein aus wässriger Lösung, d.h. in Abwesenheit von Kollagenmolekülen, aggregieren. Mit diesem vergleichenden Ansatz konnte eine bevorzugte Erzeugung von  $\text{Ca}_3\text{F}$ -Motiven (in Abbildung 4 hervorgehoben) aufgrund der Assoziation von Ionen an die Tripelhelix identifiziert werden. Diese charakteristischen Motive repräsentieren die ersten Keime für die Bildung des Apatitkristalls. Darüber hinaus korreliert die Ausrichtung der Motive mit der Orientierung der Kollagenfasern. Dieses Zusammenspiel stellt somit ein mikroskopisches Phänomen dar, welches ein hierarchisches Kompositwachstum auf der Mesoskala hervorruft.<sup>[85]</sup> Dementsprechend wurde die Assoziation von Ionen an Kollagen, gefolgt von der Erzeugung und Orientierung von Motiven, als ein atomistischer Prozess der Wachstumskontrolle für Apatit-Kollagen-Komposite vorgeschlagen.<sup>[86]</sup>

## 4. Nanokristalle

### 4.1. Simulationen zur Stabilität von Nanokristallen und deren Phasenumwandlungen

Nanokristalle und ihre Komposite können deutlich andere Eigenschaften wie makroskopische Kristalle haben und bieten somit eine Perspektive für neuartige Materialien. Beispielsweise könnten Nanokristalle eine Lösung für das Problem der geringen biologischen Verfügbarkeit schwer



**Abbildung 4.** Nukleation eines Biokomposit aus wässriger Lösung und in der Gegenwart eines Kollagenproteins, das als Keimbildner agiert. Links: Aggregation von Calcium- (blau), Phosphat- (rot) und Fluoridionen (grün). Mitte und rechts: Nukleation und Wachstum von Apatit-Motiven, begünstigt durch die Tripelhelix des Kollagens.<sup>[86]</sup>

löslicher Arzneimittel bieten.<sup>[91]</sup> Durch ihre immense Oberfläche können sich Nanokristalle viel schneller auflösen, was zu einer höheren biologischen Verfügbarkeit führt. Andere Beispiele von wichtigen Nanokristallanwendungen schließen die Nanoelektronik, die Optoelektronik, die Photonik und die heterogene Katalyse ein. Sie resultieren aus neuen elektronischen und optischen Eigenschaften auf der Nanoskala sowie aus verbesserten mechanischen Eigenschaften im Falle der Nanokomposite. Die zentrale Hürde zur Nutzung dieser neuen Perspektiven liegt in der technischen Herausforderung, nanometergroße Kristalle zu erzeugen und zu stabilisieren. Bislang dominieren empirisch gewonnene Methoden zur Produktion von Nanokristallen und Nanokompositen. Molekulare Simulationen könnten aber ein theoretisches Hintergrundwissen erarbeiten, wodurch sich neue, „rationale“ Ansätze verwenden ließen. Von der technologischen Seite her gesehen, wäre es beispielsweise sehr attraktiv, geeignete Stabilisatoren, Polymere oder Matrizen vorherzusagen, um Nanopartikel bestimmter Größe in einer benötigten Phase für einen bestimmten Stoff rational auszuwählen.

Neben den zuvor angesprochenen Eigenschaften ruft das Verringern der Längenskala auch neue Eigenarten hinsichtlich der Phasenstabilität hervor. Bei geringer Kristallgröße nimmt die Oberflächen- bzw. Grenzflächenenergie (je nachdem, ob der Kristall isoliert vorliegt oder von einem Medium umgeben ist) eine beträchtliche Bedeutung an. Die Thermodynamik des Kristalls ist dann nicht nur durch dessen Bulk-Energie bestimmt, sondern durch das Zusammenspiel von innerer und Oberflächenenergie festgelegt. Abhängig von der

Kristallgröße kann die Oberflächenenergie (Grenzflächenenergie) die Phasenstabilität stark verändern, d.h. die Metastabilität von Phasen verstärken, oder sogar eine neue Abfolge bevorzugter Phase bedingen. Das Phänomen der größenabhängigen Phasenstabilität wirft einer Reihe von fundamentalen Fragen auf: Wie variiert das Phasendiagramm für ein polmorphes System, wenn wir in der Längenskala nach unten gehen? Bis zu welcher Längenskala gelten die makroskopischen Begriffe der inneren (Bulk-)Energie (periodische Struktur) und der Oberflächenenergie (Grenzflächenenergie)? Wie werden die kinetischen Barrieren der Phasenumwandlungen durch die Längenskala beeinflusst?

Für das Gebiet der molekularen Simulation brachte das Aufkommen der Nanotechnologie ein Umdenken mit sich. Der Fokus lag nun nicht mehr auf den Bulk-Modellen (die seit jeher eine Herausforderung für die molekulare Simulation darstellten), sondern zunehmend auf der expliziten molekularen Simulation einzelner Nanopartikel. Tatsächlich können Nanokristalle, besonders die kleineren, mithilfe molekularer Simulationen im atomaren Detail untersucht werden. Besonders spannend ist dies für Nanomaterialien, die über einen Bottom-up-Ansatz (im Unterschied zum Top-down-Ansatz wie dem Mahlen) produziert werden. Erkenntnisse zu den Keimbildungsmechanismen könnten durch die Theorie gewonnen werden, sofern sich die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen speziellen Herausforderungen für die molekulare Simulation bewältigen lassen. Darüber hinaus können weitere, ebenfalls bedeutende Fragestellungen wie die nach der Phasenstabilität, der Neigung

zur Aggregation und der Morphologie von Nanokristallen zum Teil bereits mit den gängigen Simulationsmethoden studiert werden.

Wir unterscheiden dabei zwischen Nanokristallen und Molekülclustern – eine Unterscheidung die manchmal unter dem Begriff Nanopartikel in der Literatur untergeht. Molekülcluster können eine Symmetrie aufweisen, zeigen aber keine Periodizität, sodass jede energetisch günstige Konfiguration für eine gegebene Anzahl von Molekülen einzigartig sein kann. Untersuchungen zur Phasenstabilität von Molekülclustern können zum Verständnis prä-kritischer Keimbildungsprozesse beitragen. Von der methodischen Seite her gesehen, liegt hierbei eine Herausforderung beim Auffinden der Konfiguration mit der günstigsten (freien) Energie/Enthalpie (ein globales Optimierungsproblem). Leider steigt die Komplexität sehr rasant mit der Anzahl der Moleküle. Dieses Thema und technische Aspekte der Methoden wurden durch Wales zusammengefasst.<sup>[92]</sup> Während jedes globale Energieminimum die stabilste Struktur eines Clusters einer vorgegebenen Größe widerspiegelt, ist es trotzdem unwahrscheinlich, dass ein wachsendes Aggregat einem Reaktionsweg folgt, der nur den Konfigurationen der globalen Energieminima entspricht. Eine kontinuierliche Entwicklung über strukturell verwandte lokale Energieminima erscheint viel vernünftiger (vgl. Ostwaldsche Stufenregel). Am Beispiel von Cu-Clustern zeigten Milek und Zahn eine solche kontinuierliche Strukturentwicklung.<sup>[74]</sup> Eckpunkte bildeten dabei besonders stabile, hochsymmetrische Konfigurationen. Dazwischen wurde eine Reihe von Strukturübergängen, d.h. von Ikosaedern und Dodekaedern mit fünffacher Symmetrie hin zu fcc-Motiven (fcc = kubisch-flächenzentriert) und umgekehrt beobachtet. Die Umwandlung zwischen hochsymmetrischen Clustern und fcc-Kristalliten reflektiert den „Konkurrenzkampf“ zwischen der Bulk-Energie (begünstigt die fcc-Struktur) und der Oberflächenenergie (begünstigt Polymeren) und kann nur für kleine Nanokristalle mit weniger als etwa 10 000 Atomen beobachtet werden.<sup>[74]</sup>

Während sich makroskopische Kristalle generell durch mehrere parallele Nukleationsvorgänge umwandeln, was zu mehreren Domänen und einem polykristallinen Produkt führt, können die Nanokristalle gänzlich über einen einzelnen Nukleations- und Umwandlungsprozess transformieren. Das macht die Nanokristalle zu ausgezeichneten Modellen, um die ansonsten nur schwer zugänglichen Mechanismen der Umwandlungsprozesse zu untersuchen. Tatsächlich sind Simulationen von Phasenübergängen in Nanokristallen als Funktion der Umgebung, der Temperatur und des Drucks ein Thema von erheblichem Interesse. Bemerkenswerte Studien betreffen den molekularen Mechanismus der druckinduzierten Umwandlung von der Wurtzit- (B1) zur Kochsalzstruktur (B4)<sup>[93–95]</sup> und das temperaturinduzierte Phasenumwandlungsverhalten von Tetrosäure als eine Funktion der Kristallgröße.<sup>[96]</sup> Nebenbei möchten wir erwähnen, dass es beim Erforschen der Auswirkungen von Hochdruck auf Nanokristalle nötig ist, eine druckübertragende Flüssigkeit, ähnlich wie bei den Hochdruckexperimenten, zu berücksichtigen. Üblicherweise wird diese Flüssigkeit durch eine binäre Mischung von Lennard-Jones-Partikeln, die nicht unter Hochdruck kristallisiert, modelliert.<sup>[93–95]</sup>

Die Vorstellung, dass das Phasendiagramm eine Abhängigkeit von der Partikelgröße zeigen könnte – insbesondere wenn wir die Längenskala bis zu den Nanokristallen heruntergehen –, fand große Aufmerksamkeit. Experimentelle Beobachtungen zeigten, dass die Phasenstabilität tatsächlich für eine Anzahl von Nanopartikeln, einschließlich der Metalloxide  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$  und  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>[97–99]</sup> sowie von Kohlenstoff-Nanopartikeln,<sup>[100]</sup> moduliert werden kann. Bisher gibt es keine Beispiele für kleine organische Moleküle, allerdings existieren Hinweise aus Energieberechnungen.<sup>[101]</sup> Ein Schlüsselproblem dieser Beobachtungen liegt in der Frage, ob die betrachtete Nanokristallphase wirklich thermodynamisch stabil oder nur besonders metastabil ist. Nanokristalle, die wenige oder gar keine Defekte aufweisen, müssen den Mangel an potentiellen Keimbildungsstellen durch eine größere thermodynamische Triebkraft (Unterkühlung/Überhitzung oder Überdruck) ausgleichen, um bei gleicher Kinetik eine Umwandlung herbeizuführen. Dies würde eine Erklärung für eine höhere Umwandlungsbarriere liefern. Um auf die Frage der Phasen- bzw. Metastabilität eingehen zu können, ist es notwendig, die *freien* Oberflächen- und Bulk-Energien entweder experimentell zu ermitteln oder zu berechnen. Diese thermodynamischen Größen sind sowohl dem Experiment als auch der Simulation zugänglich, jedoch nicht ohne technische Schwierigkeiten. Oft wird daher auf die potentielle Energie zurückgegriffen. In vielen Fällen kann dies als angemessene Näherung dienen, grundsätzlich vernachlässigt dieses Vorgehen aber die Entropie und ist somit für diffuse bzw. ungeordnete Grenz- bzw. Oberflächen ungeeignet.

Obwohl die molekularen Simulationen (MD oder MC) im Ensemble konstanter Temperatur und Volumen (NVT) bzw. konstanter Temperatur und Druck (NPT) zum Zustand niedrigster freier Energie bzw. Enthalpie konvergieren, ist der tatsächliche Wert der freien Energie des Systems nicht direkt verfügbar. Dies erklärt die verbreitete Anwendung der potentiellen Energie als eine Alternative zur freien Energie. Die freien Energien (Gibbs  $G$ , Helmholtz  $F$ ) gehören zur Klasse der thermodynamischen Größen (im Gegensatz zu den statischen) und sind daher abhängig vom zugänglichen Volumen des Phasenraums und nicht nur von den Koordinaten. Die Konsequenz ist, dass die freie Energie nicht generell als ein Ensemblemittelwert bestimmt werden kann und seine Berechnung sowohl konzeptionell als auch technisch anspruchsvoll hinsichtlich der Rechnerressourcen ist.

Zur Bestimmung der freien Energie existiert eine Reihe von Methoden, so etwa die direkte Evaluierung der Zustandssumme, Störungsansätze, die thermodynamische Integration und Verfahren zur Erzeugung von Wahrscheinlichkeitshistogrammen.<sup>[3,102]</sup> Viele dieser Methoden sind für Festkörpersysteme ungeeignet. Dennoch repräsentieren zumindest die kristallinen Festkörper in mancher Hinsicht einen konzeptionell einfacheren Fall, weil für solche Systeme der Konfigurationsraum stark eingeschränkt ist, da die Atome auf ihre Gitterplätze fokussiert sind und angenommen wird, dass die Diffusionsbewegung vernachlässigt werden kann. Die gängigen Methoden zur Bestimmung der freien Energie von Festkörpern umfassen einerseits die Gitterdynamik mit quasiharmonischer Näherung<sup>[103]</sup> und andererseits die thermody-

namische Integration, die eine Transformation zum gut bekannten Modell des Einstein-Kristalls beinhaltet.<sup>[3,104,105]</sup>

Beim Ansatz der Gitterdynamik wird die Zustandssumme direkt aus einer Abschätzung der Phononenzustandsdichte berechnet. Die Zustandsdichte wird durch das Umwandeln der gekoppelten Bewegung der Atome in Normalkoordinaten (Moden) erzielt. Das Verfahren ist aufgrund der harmonischen Näherung auf niedrige Temperaturbereiche beschränkt, gleichwohl wurden gute Ergebnisse auch schon bei zwei Dritteln des Schmelzpunktes des untersuchten Festkörpers erreicht. Als Referenzpunkt der thermodynamischen Integration eignet sich der Einstein-Kristall. In diesem einfachsten Modell werden die Atome bzw. Moleküle als an ihre Gitterplätze gebunden angenommen. Dabei wird jeweils ein harmonisches Potentials angesetzt und die interatomare Wechselwirkung vernachlässigt. Für ein solch einfaches Modell kann die Zustandssumme und somit die freie Energie analytisch berechnet werden. Um die freie Energie von einem realen Modell zu erhalten, wird zunächst die freie Energie des Einstein-Kristalls angesetzt. Hierzu wird die Energiedifferenz addiert, die sich aus der thermodynamischen Integration vom Einstein-Kristall zum realen System ergibt. Als Beispiele für die Verwendung der Gitterdynamik sei hier die Berechnung der freien Energien für MgO, MgF<sub>2</sub> und Polyethylen genannt.<sup>[103]</sup> Zentrale Arbeiten zum Ansatz der thermodynamischen Integration über den Einstein-Kristall schließen NaCl<sup>[105]</sup> und Eis<sup>[65]</sup> ein. Bedeutendere und weitreichendere Anwendungen der freien Energieberechnung der festen Phase stellen die Berechnungen von kompletten Phasendiagrammen dar. Hier sei insbesondere die Bestimmung des Phasendiagramms von Eisen bei hohen Temperaturen und Drücken des Erdmantels<sup>[106]</sup> und von Eis als eine Funktion der Temperatur und des Druckes<sup>[65]</sup> erwähnt.

Die vorangehende Diskussion beruht größtenteils auf der Berechnung von Bulk-Energien. Zur Berechnung der freien Oberflächenenergie muss die Arbeit bestimmt werden, die zur Erzeugung eines Oberflächenabschnitts aufzuwenden ist. Die direkte Vorgehensweise beruht hierbei auf der Berechnung der freien Energie des kristallinen Festkörpers, indem entweder die Gitterdynamik oder der Einsteinsche Ansatz verwendet wird. Diese Berechnung wird dann für das selbe System wiederholt, wobei jedoch die periodischen Rahmenbedingungen entlang der Normalen der fraglichen Oberfläche deaktiviert wurden. Die freie Oberflächenenergie ist danach durch die Differenz zwischen der Energie der so erzeugten Kristallplatte und der des periodischen Systems gegeben (beide Systeme enthalten die gleiche Anzahl von Molekülen, wodurch eine Normierung entfällt). Obwohl derartige Berechnungen für die wichtigsten Oberflächen verschiedener Materialien ausgeführt wurden,<sup>[107,108]</sup> liegen noch keine Anwendungen vor, die ganzheitlich alle Oberflächenenergieanteile eines nanokristallinen Systems und damit die freie Energie der gesamten Oberfläche charakterisieren.

Die Oberfläche – oder genauer die freie Grenzflächenenergie – ist auch von zentraler Bedeutung für die Charakterisierung von Nanokristallen, die durch die Einbettung innerhalb einer Zucker- oder einer Polymermatrix stabilisiert werden, bzw. allgemein für die Keimbildung innerhalb von eingeschränkten Räumen. Die Berechnung dieser freien

Energien mithilfe molekularer Simulationen bietet Einblick in die Rolle der Oberfläche und der Grenzflächen bei der Stabilisierung sich bildender Aggregate und der daraus resultierenden Nanokristalle. So könnten molekulare Simulationen dabei helfen, geeignete Oberflächen oder Materialien zu finden, um die (heterogene) Keimbildung zu begünstigen bzw. die selektive Keimbildung besonderer Polymorphe oder die Stabilisierung von Nanokristallen zu erreichen.

## 4.2. Nanokristall-Molekül-Wechselwirkungen

Allgemein können Simulationen der Wechselwirkung von Nanokristallen mit stabilisierenden oder abschirmenden Molekülen mithilfe von Standardsimulationsmethoden bewältigt werden; jedoch kann dies immer noch eine Herausforderung hinsichtlich der benötigten Systemgröße darstellen. Hier sei noch ein anderes wichtiges Thema erwähnt, das aus der speziellen Wahl der zu untersuchenden Materialien resultiert. Während wir robuste Kraftfelder innerhalb der verschiedenen Materialklassen – einschließlich organischer und anorganischer Stoffe sowie der Metalle – zur Verfügung haben, stellen klassenübergreifende Wechselwirkungen wie die von organischen Molekülen mit Metallclustern ein konzeptionelles Problem dar. Die Anwendung der konventionellen Mischregeln von Parameter führt zu sehr mangelhafter Genauigkeit. Dies macht die Modellierung von Komplexen aus metallischen Nanokristallen und stabilisierenden Molekülen (ein Bereich größten Interesses für die Forschung) zu einer besonderen Herausforderung.

Die Wechselwirkung eines einzelnen Moleküls mit einer speziellen Oberfläche eines metallischen Nanokristalls kann durch ein relativ kleines System und damit mittels akkurate quantenchemischer Rechnungen beschrieben werden. Solche Berechnungen sind allerdings zu aufwändig, um größere Systeme zu untersuchen, und insbesondere, um der Relaxation der Nanopartikel infolge der Assoziation von Molekülen Rechnung zu tragen.

In den vergangenen Jahren präsentierte Schapotchnikow und Vlugt eine Reihe von Arbeiten zur molekularen Simulation von Molekül-Metallnanopartikel-Systemen. Ein wichtiger Beitrag war Formulierung eines speziellen Kraftfeldes für Gold-Gold- und Gold-Molekül-Wechselwirkungen, wodurch sowohl Gold-Nanokristalle als auch deren Assoziation an Alkylthiolmoleküle zugänglich wurden.<sup>[109]</sup> Darauf aufbauend ließen sich MC-Simulationen durchführen, um die Struktur einer selbstorganisierten Monoschicht (SAM) aus Alkylthiolmolekülen auf einem Gold-Ikosaeder zu untersuchen.<sup>[110]</sup> Im Rahmen eines großkanonischen Ansatzes umfasste dies auch Versuche, Alkylthiolmoleküle einzufügen bzw. zu entfernen, jeweils gefolgt von einer Strukturrelaxation. Die so ermöglichte Verfeinerung der Startmodelle lieferte ein weitgehend voraussetzungsfreies Modell eines Nanokristall-SAM-Kolloids, das sich auch in der guten Übereinstimmung mit dem Experiment widerspiegelte. Schließlich bereitete dies den Weg für die detaillierte Untersuchung von Kolloid-Kolloid-Wechselwirkungen, und damit für einzigartige Einblicke in das Zusammenspiel der SAMs von sich an nähernden Nanokristall-SAM-Partikeln.<sup>[111]</sup> Bislang wurde

unter Einbeziehung expliziter Lösungsmittelmodelle die Assoziation von Kolloidpaaren und -tripeln studiert.<sup>[112]</sup>

Es ist offensichtlich, dass selbst solch kleine Agglomerate von Nanokristallen einen erheblichen Rechenaufwand bedeuten und wir zugleich immer noch weit von der Aggregation eines Kompositmaterials entfernt sind. Mithilfe von Coarse-Graining-Ansätzen zur Vergrößerung der Modelle (was zum Teil bereits erfolgte)<sup>[109]</sup> und durch die Anwendung von geeigneten Algorithmen zur Bewältigung von Keimbildungsprozessen (wie in Abschnitt 2 beschrieben) erscheint die molekulare Simulation der Aggregation von Goldnanokristall-Alkylthiol-SAM-Kompositen jedoch in Reichweite gerückt zu sein.

## 5. Ausblick

Aus der obigen Diskussion geht hervor, dass unser Verständnis der Kristallkeimbildung in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht hat. Dies ist sowohl eleganten Experimenten (insbesondere an Kolloidsystemen) als auch neuen Techniken der molekularen Simulation zu verdanken. Doch muss festgestellt werden, dass wir noch immer bestens an der Oberfläche eines viel tiefergehenden Forschungsfeldes kratzen. Es konnten zwar mechanistische und thermodynamische Aspekte der Keimbildung für einfache Modellsysteme wie den harten Kugeln erarbeitet werden, komplexere Systeme wie die Nukleation von Eis stellen aber immer noch eine Herausforderung dar. Die Lücke zwischen den generischen Modellsystemen und realen Molekülen bzw. Materialien von technologischem Interesse ist offensichtlich und beträchtlich. Es wird sicher noch Jahre benötigen, bis die realitätsnahe Modellierung zu einer gängigen Methode der Unterstützung technischer Prozesse der Kristallbildung wird. Trotzdem ist das bisher erreichte Verständnis einfacherer Systeme nicht nur akademischer Natur. Modellierungen liefern und liefern weiterhin erste Hinweise zur Versuchsplanung in der Festkörpersynthese und helfen so die Experimente auf weniger und gezieltere Arbeiten einzuschränken.

Ein Großteil der bisherigen molekularen Simulationen zur Keimbildung konzentrierte sich auf die Methodenentwicklung und die Untersuchung von Fallstudien. Diese Grundlagenforschung muss einerseits fortgeführt werden, zum anderen bedarf es aber des Sprungs von den Konzeptstudien zu solchen Arbeiten, die mit realistischen Modellen gegenwärtige Fragestellungen der Festkörpersynthese beantworten. Der Transfer des detaillierten Verständnisses aus der Simulation auf reale Probleme ist mit einer Vielzahl offener Fragen verbunden. Wie können Simulationen bei der Gestaltung optimaler Synthesebedingungen helfen? Können wir geeignete Keime und Kontaktoberflächen für heterogene Keimbildungsprozesse vorhersagen? Darüber hinaus sollte das mechanistische Verständnis atomistischer Simulationen nicht nur die Kontrolle über Form und Größe der Kristallite ermöglichen, sondern auch ein Schlüssel für die Kontrolle der Polymorphie sein. Da das Schicksal eines aggregierenden Feststoffes oft schon zu einem frühen Stadium der Strukturentwicklung festgelegt ist, sind Einblicke in die Mechanismen der Keimbildung von entscheidender Bedeutung. Die tech-

nologischen Perspektiven sind immens – z.B. brächte die Fähigkeit, gewünschte Polymorphe oder Enantiomorphe einer bestimmten Substanz gezielt zu begünstigen oder aber unerwünschte Polymorphe zu unterdrücken, große Vorteile für die Herstellung von Pharmazeutika mit sich.

Es ist absehbar, daß der andauernde, beinahe exponentielle Anstieg der Rechenleistung und der Parallelverarbeitung das Anwendungsspektrum direkter Brute-Force-Ansätze deutlich erweitern wird. So könnten beispielsweise durch eine große Anzahl (in der Größenordnung von hunderten) von Parallelsimulationen auf Standardrechnern kritische Systeme simuliert werden, um daraus voraussetzungsfreie Reaktionspfade der Keimbildung zu gewinnen. Neben dem Anstieg der Rechenleistung erwarten wir Fortschritte durch die Implementierung effizienter Algorithmen in die gängigen Simulationsprogramme und eine verbesserte Darstellung der Modelle durch präzisere Kraftfeldtypen und genauere Parameter zur Spezifikation realitätsnaher Systeme. Eine sehr aktuelle Fragestellung ist die nach geeigneten Ordnungsparametern als Deskriptoren von Strukturen. Die Festlegung von Ordnungsparametern für ein bestimmtes System muss einerseits die Reduktion eines komplexen Systems vieler Dimensionen auf eine einzene Größe gewährleisten, andererseits jedoch möglichst frei von Voraussetzungen sein. Insbesondere sollte es durch Triebkräfte entlang des Ordnungsparameters möglich sein, ein System bis zu einem bestimmten Endpunkt zu lenken, ohne diesen jedoch vollständig festzulegen. Solch generische Ordnungsparameter bedürfen eines breiteren Verständnisses von Keimbildungsprozessen, welches erst durch eine Mannigfaltigkeit von Arbeiten zu verschiedenen Systemen gewonnen werden kann.

Ein Schlüsselbegriff bei computergestützten Modellen und Simulationen ist der der Skalierung. Die Längen- und Zeitskalen der Prozesse der Keimbildung und des Kristallwachstums umfassen viele Größenordnungen, wodurch es für eine einzelne Simulationsmethode kaum möglich ist, alle Aspekte zu erfassen. Hierzu ist vielmehr eine skalenübergreifende Modellierung nötig. So können beispielsweise die spezifischen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen quantenmechanisch bestimmt werden, um daraus Kraftfeldmodelle zu entwickeln. Die Kraftfelder können wiederum angewendet werden, um den interessierenden Prozess zu simulieren und um dessen kritische Eigenschaften zu bestimmen. Schließlich können diese als Parameter für vergrößerte Modelle dienen, um so größere Zeit- und Längenskalen zu beschreiben. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel dieses Ansatzes ist eine Arbeit von Gale und Mitarbeitern, die ausgehend von der atomaren Skala die Kinetik des Kristallwachstums von Harnstoff für verschiedene Lösungsmittel auf der Mikrometerskala charakterisierten.<sup>[113]</sup> Dazu wurden die Übergangsraten für die Assoziation von Molekülen durch direkte MD-Simulation des Kristallwachstums bestimmt, um somit die Parameter einer übergeordneten kinetischen Monte-Carlo-Simulation festzulegen. Diese ermöglichte die Darstellung der Kristallwachstumskinetik auf der Mikroskala, wodurch der direkte Vergleich mit der experimentell beobachteten Kristallmorphologie gelang. Neben den kinetischen Monte-Carlo-Ansätzen ist das Phase-Field-Modeling<sup>[114]</sup> eine bekannte Methode, um gleichermaßen ausgehend von der

atomaren Detailstufe skalenübergreifend das Kristallwachstum auf der Mesoskala zu modellieren.

In der Zukunft wird sich das Zusammenspiel zwischen mikro- und mesoskopischen Modellierungsansätzen – sowohl „bottom-up“ als auch „top-down“ – sicher intensivieren. Beim Bottom-up-Ansatz (wie eingangs diskutiert) wird hierarchisch von der atomistischen bis zur makroskopischen Auflösung vergröbert. Ein gutes Beispiel, das den Nutzen solcher „Defokussierung“ veranschaulicht, ist die Bestimmung der Wechselwirkungsenergieprofile (der freien Energie in Abhängigkeit von der Reaktionskoordinate) für die Assoziation zweier Aggregate oder Nanokristalle. Dieses kann auf atomarer Ebene modelliert werden,<sup>[112,115]</sup> um dann als das Nanokristall-Nanokristall-Wechselwirkungspotential einer vergöberten Modellierung der Aggregation von Nanokristallen zu dienen. Die Umkehrung, d. h. der Top-down-Ansatz, kann gleichermaßen produktiv sein. Beispielsweise ließe sich ein kritisches Problem oder Ereignis zunächst durch die vergröberte Modellierung identifizieren, um dann unter Nutzung eines vollständig atomistischen Modells genauer untersucht zu werden.

Solche Arbeiten könnten besonders zum Verständnis komplexer Nanomaterialien von großem Interesse sein. Dieses weite Feld wurde erst kürzlich eröffnet, obwohl hierarchische Biokomposite wie Zähne, Knochen und Exoskelette seit langer Zeit und sehr eindrucksvoll die Möglichkeiten neuer und verbesserter Materialeneigenschaften aufzeigen. Das rationale Design solcher und anderer komplexer (Nano)Materialien mag eine Wunschvorstellung sein. Sollte es jedoch eines Tages erreicht werden, so ist es unsere Überzeugung, dass ein wichtiger Teil der dafür benötigten Entwicklungen auf molekularen Simulationen beruhen wird, welche die Berechnung von Grenzflächenenergien und das tiefere Verständnis der Keimbildungs- und Wachstumsmechanismen umfassen.

## 6. Resümee

Die molekulare Simulation stellt ein leistungsfähiges Werkzeug bereit, das Experimente in Bezug auf ein mechanistisches Verständnis bei atomarer Auflösung und die Bestimmung der kinetischen und thermodynamischen Größen ergänzen oder gar ersetzen kann. Obwohl das Potential für die Modellierung der Keimbildungs- und Kristallwachstumsprozesse grundsätzlich enorm ist, bilden technische Herausforderung, insbesondere die beschränkten Zeit- und Längenskalen, enge Grenzen für die konventionelle Molekulardynamiksimulation. Tatsächlich können die seltenen Ereignisse und langsamem Prozesse, die meisten Keimbildungs- und Kristallwachstumsvorgänge eingeschlossen, nicht einfach durch Brute-Force-Simulationen bearbeitet werden. Diesem Problem kann jedoch durch eine Reihe von Methoden begegnet werden, und so hat eine Vielzahl methodischer Fortschritte nun Perspektiven eröffnet, die vorher außerhalb des Bereichs molekularer Simulationen lagen.

Auf der einen Seite erlauben stark vereinfachte Modellsysteme ein qualitatives Verständnis auch von komplexeren Vorgängen, z. B. der Rolle von Additiven in der Inhibierung

oder Begünstigung der Keimbildung oder des Kristallwachstums. Parallel dazu eröffnete die Entwicklung verschiedener spezifischer Methoden die effiziente Untersuchung spezifischer Fragestellungen. Diese neueren Methoden und Ansätze, darunter das Umbrella-Sampling unter Nutzung komplexer Ordnungsparameter zur Charakterisierung der Keimbildung, das Transition-Path-Sampling und seine Varianten, die kinetischen Monte-Carlo- oder die kombinierten Monte-Carlo-/MD-Simulationsmethoden, können viele Aspekte der Festkörpersynthese beleuchten, obgleich immer nur für gut überlegte und ausgewählte Systeme. Heute können realistische Szenarien der Keimbildung mit direkter Relevanz zur Festkörperchemie erschlossen werden. Angefangen mit der Assoziation einzelner Ionen in Lösung reichen die verfügbaren Einblicke von den Mechanismen der Motivbildung, Reifungsreaktionen und der Selbstorganisation von Nanokristallen bis hin zu Wechselwirkungen mit wachstumskontrollierenden Additiven. Der zuletzt genannte Aspekt bringt eine neue Perspektive hinsichtlich des Verständnisses von Aufbau und Struktur funktionalisierter Nanokristalle und deren Fällung zu Hybridmaterialien hervor. Neben der expliziten Modellierung der Keimbildung existieren effektive Algorithmen zur eleganten Vorhersage von Kristallstrukturen. Diese Arbeiten wurden von Jansen und Mitarbeitern begründet und sind in einer Reihe von Übersichtsartikeln dokumentiert.<sup>[117]</sup> Kurzum, molekulare Simulationen können auf zunehmend ausgereifte Methoden zurückgreifen und sind somit bereit, eine bedeutende Rolle beim rationalen Design von Festkörpern zu spielen.

Abschließend sei darauf verwiesen, dass jeder dieser Fortschritte auf dem Feld der molekularen Simulation einer Bewährungsprobe, sprich dem Vergleich mit experimentellen Befunden, standhalten muss. Gerade in Bezug auf die frühen Stadien der Nukleation und des Kristallwachstums ist dies mit beträchtlichen Herausforderungen an die experimentelle Methodik verbunden. In den vergangenen Jahren hat es jedoch auch in dieser Hinsicht beachtliche Fortschritte gegeben,<sup>[115]</sup> die nicht selten von der molekularen Perspektive theoretischer Modelle und Simulationen motiviert wurden. Dieses Zusammenspiel von Experiment und Theorie gekoppelt mit jeweilig angepassten Entwicklungen wird für die zukünftige Bearbeitung der noch offenen Fragestellungen zur Keimbildung und des Kristallwachstums von entscheidender Bedeutung sein.

Eingegangen am 26. Januar 2010  
Online veröffentlicht am 26. Januar 2011

---

- [1] Schwerpunktheft zum Thema Kristallwachstum und Keimbildung: *Faraday Discuss.* **2007**, *136*, 1–426.
- [2] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford, **1987**.
- [3] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, 2nd ed., Academic Press, San Diago, **2002**.
- [4] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1087.
- [5] S. L. Price, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 117–126.

[6] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179–5197.

[7] C. Oostenbrink, A. Villa, A. E. Mark, W. F. van Gunsteren, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1656–1676.

[8] A. D. MacKerell, Jr. et al., *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586–3616.

[9] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035.

[10] S. Tuble, J. Anwar, J. D. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 396–405.

[11] J. Chatchawalsaisin, J. Kendrick, S. C. Tuble, J. Anwar, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 437–445.

[12] H. de Waard, A. Amani, J. Kendrick, W. L. J. Hinrichs, H. W. Frijlink, J. Anwar, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 429–436.

[13] M. S. Daw, S. M. Folies, M. I. Baskes, *Mater. Sci. Rep.* **1993**, *9*, 251–310.

[14] F. G. Fumi, M. P. Tosi, *J. Phys. Chem. Solids* **1964**, *25*, 31–43.

[15] G. V. Lewis, C. R. A. Catlow, *J. Phys. C Solid Phys.* **1985**, *46*, 1149–1161.

[16] D. Frenkel, persönliche Mitteilung.

[17] M. Matsumoto, S. Saito, I. Ohmine, *Nature* **2002**, *416*, 408–413.

[18] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1897**, *22*, 289–330.

[19] P. G. Bolhuis, D. Chandler, C. Dellago, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2002**, *53*, 291–318.

[20] D. Zahn, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 107–114.

[21] R. P. Sear, *J. Phys. Condens. Matter* **2007**, *19*, 033101.

[22] S. Auer, D. Frenkel, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 3015–3029.

[23] S. Auer, D. Frenkel, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55*, 333–361.

[24] S. Auer, D. Frenkel, *Nature* **2001**, *409*, 1020–1023.

[25] R. S. Aga, J. R. Morris, J. J. Hoyt, M. Mendelev, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *96*, 245701.

[26] S. Auer, D. Frenkel, *Nature* **2001**, *413*, 711–713.

[27] R. J. Davey, K. Allen, N. Blagden, W. I. Cross, H. F. Lieberman, M. J. Quayle, S. Righini, L. Seton, G. J. T. Tiddy, *CrystEngComm* **2002**, *4*, 257–264.

[28] P. E. Bonnett, K. J. Carpenter, S. Dawson, R. J. Davey, *Chem. Commun.* **2003**, 698–699.

[29] T. H. Zhang, X. Y. Liu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1334–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1308–1312.

[30] P. G. Vekilov, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 671–685.

[31] J. Anwar, P. K. Boateng, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9600–9604.

[32] I. N. Stranski, D. Totomanow, *Z. Phys. Chem.* **1933**, *163*, 399–408.

[33] L. Vrbka, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 18126–18129.

[34] T. Koishi, K. Yasuoka, T. Ebisuzaki, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 11298–11305.

[35] A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 567–576.

[36] M. Mucha, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 8271–8274.

[37] E. N. Baker, T. L. Blundell, J. F. Cutfield, S. M. Cutfield, E. J. Dodson, G. G. Dodson, D. M. C. Hodgkin, R. E. Hubbard, N. W. Isaacs, C. D. Reynolds, K. Sakabe, N. Sakabe, N. M. Vijayan, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **1988**, *319*, 369–456.

[38] A. Gavezzotti, G. Filippini, J. Kroon, B. P. van Eijck, P. Klewninghaus, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 893–899.

[39] J. Chen, B. L. Trout, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7794–7802.

[40] S. Hamad, C. Moon, C. R. A. Catlow, A. T. Hulme, S. L. Price, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3323–3329.

[41] F. Bruneval, D. Donadio, M. Parrinello, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12219–12227.

[42] G. A. Tribello, C. Liew, M. Parrinello, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 7081–7085.

[43] C. Sinn, A. Heymann, A. Stipp, T. Palberg, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2001**, *118*, 266–275.

[44] W. C. Swope, H. C. Anderson, *Phys. Rev. B* **1990**, *41*, 7042–7054.

[45] J. Anwar, P. K. Boateng, R. Tamaki, S. Odedra, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1624–1628.

[46] S. R. Williams, C. P. Royall, G. Bryant, *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 225502.

[47] R. Agrawal, D. A. Kofke, *Mol. Phys.* **1995**, *85*, 43–59.

[48] A. Cacciuto, D. Frenkel, *Phys. Rev. E* **2005**, *72*, 041604.

[49] P. R. Ten Wolde, M. J. Ruizmontero, D. Frenkel, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *75*, 2714–2717.

[50] C. Valeriani, E. Sanz, D. Frenkel, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 194501.

[51] R. Radhakrishnan, B. L. Trout, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7743–7747.

[52] R. Radhakrishnan, B. L. Trout, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90*, 158301.

[53] A. V. Brukhno, J. Anwar, R. Davidchack, R. Handel, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, *20*, 494243.

[54] L. M. Ghiringhelli, C. Valeriani, E. J. Meijer, D. Frenkel, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 055702.

[55] C. Desgranges, J. Delhommelle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7012–7013.

[56] P. J. Steinhardt, D. R. Nelson, M. Ronchetti, *Phys. Rev. B* **1983**, *28*, 784–805.

[57] A. Laio, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12562–12566.

[58] P. Raiteri, R. Martonak, M. Parrinello, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3835–3839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3769–3773.

[59] A. R. Oganov, R. Martonak, A. Laio, P. Raiteri, M. Parrinello, *Nature* **2005**, *438*, 1142–1144.

[60] R. Martonak, A. Laio, M. Bernasconi, C. Ceriani, F. Zipoli, M. Parrinello, *Z. Kristallogr.* **2005**, *220*, 489–498.

[61] D. Quigley, P. M. Rodger, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 154518.

[62] P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Science* **1997**, *277*, 1975–1978.

[63] D. Rosenbaum, P. C. Zamora, C. F. Zukoski, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *76*, 150–153.

[64] O. Galkin, P. G. Vekilov, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6277–6281.

[65] C. Vega, E. Sanz, J. L. F. Abascal, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 114507.

[66] P. Rein ten Wolde, D. Frenkel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 2191–2196.

[67] X. Thi, T. Sayle, C. R. A. Catlow, R. R. Maphanga, P. E. Ngoepe, D. C. Sayle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12828–12837.

[68] P. G. Bolhuis, C. Dellago, D. Chandler, *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 421–436.

[69] C. Dellago, P. G. Bolhuis, F. S. Csajka, D. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 1964–1978.

[70] D. Moroni, P. R. ten Wolde, P. G. Bolhuis, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 235703.

[71] D. Zahn, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 5249–5253.

[72] D. Zahn, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*, 040801.

[73] A. Kawska, J. Brickmann, R. Kniep, O. Hochrein, D. Zahn, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 024513.

[74] T. Milek, P. Duchstein, G. Seifert, D. Zahn, *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 847–852.

[75] A. Kawska, P. Duchstein, O. Hochrein, D. Zahn, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2336–2340.

[76] A. Haryono, W. H. Binder, *Small* **2006**, *2*, 600–611.

[77] C. W. Sides, B. J. Kim, E. J. Kramer, G. H. Fredrickson, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *96*, 250601.

[78] J. U. Kim, B. O'Shaughnessy, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 238301.

[79] Q. Wang, P. F. Nealy, J. J. de Pablo, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 11278–11285.

[80] J. Huh, V. V. Ginzburg, A. C. Balazs, *Macromolecules* **2000**, *33*, 8085–8096.

[81] A. J. Schultz, C. K. Hall, J. Genzer, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3007–3016.

[82] A. C. Balazs, V. V. Ginzburg, F. Qui, G. Peng, D. Jasnow, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 3411–3422.

[83] V. V. Ginzburg, C. Gibbons, F. Qiu, G. Peng, A. C. Balazs, *Macromolecules* **2000**, *33*, 6140–6147.

[84] H. Tlatlik, P. Simon, A. Kawska, D. Zahn, R. Kniep, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1939–1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1905–1910.

[85] P. Simon, D. Zahn, H. Lichte, R. Kniep, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1945–1949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1911–1915.

[86] A. Kawska, O. Hochrein, J. Brickmann, R. Kniep, D. Zahn, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5060–5063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4982–4985.

[87] R. Kniep, P. Simon, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 73–125.

[88] D. Zahn, O. Hochrein, A. Kawska, J. Brickmann, R. Kniep, *J. Mater. Sci.* **2007**, *42*, 8922–8973.

[89] R. Bhowmik, K. S. Katti, D. R. Katti, *J. Mater. Sci.* **2007**, *42*, 8795–8803.

[90] N. Almora-Barrios, K. F. Austen, N. H. de Leeuw, *Langmuir* **2009**, *25*, 5018–5025.

[91] B. E. Rabinow, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 785–796.

[92] D. J. Wales, *Energy Landscapes*, Cambridge University Press, Cambridge, **2003**.

[93] B. J. Morgana, P. A. Madden, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3304–3313.

[94] M. Grünwald, C. Dellago, P. L. Geissler, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 154718.

[95] J. Frenzel, G. Seifert, D. Zahn, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, *635*, 1773–1776.

[96] G. T. Beckham, B. Peters, B. L. Trout, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7460–7466.

[97] M. R. Ranade, A. Navrotsky, H. Z. Zhang, J. F. Banfield, S. H. Elder, A. Zaban, P. H. Borse, S. K. Kulkarni, G. S. Doran, H. J. Whitfield, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 6476–6481.

[98] R. C. Garvie, *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 218–224.

[99] J. M. McHale, A. Auroux, J. Perrotta, A. Navrotsky, *Science* **1997**, *277*, 788–791.

[100] C. C. Yang, S. Li, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 1423–1426.

[101] R. B. Hammond, K. Pencheva, K. J. Roberts, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19550–19552.

[102] *Free Energy Calculations; Theory and Applications in Chemistry and Biology Series* (Hrsg.: C. Chipot, A. Pohorille), Springer, Berlin, **2007** (Series in Chemical Physics, Vol. 86).

[103] N. L. Allan, G. D. Barrera, T. H. K. Barron, M. B. Taylor, *Int. J. Thermophys.* **2001**, *22*, 535–546.

[104] D. Frenkel, A. J. C. Ladd, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3188–3193.

[105] J. Anwar, D. Frenkel, M. Noro, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 728–735.

[106] D. Alfè, M. J. Gillan, G. D. Price, *Nature* **2000**, *405*, 172–175.

[107] P. Smith, R. M. Lynden-Bell, *Mol. Phys.* **1999**, *96*, 1027–1032.

[108] M. B. Taylor, C. E. Sims, G. D. Barrera, N. L. Allan, *Phys. Rev. B* **1999**, *59*, 6742–6751.

[109] P. Schapotschnikow, R. Pool, T. J. H. Vlugt, *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 3177–3184.

[110] R. Pool, P. Schapotschnikow, T. J. H. Vlugt, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 10201–10212.

[111] P. Schapotschnikow, R. Pool, T. J. H. Vlugt, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2930–2934.

[112] P. Schapotschnikow, T. J. H. Vlugt, *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 124705.

[113] S. Piana, M. Reyhani, J. D. Gale, *Nature* **2005**, *438*, 70–73.

[114] Y. Qin, K. A. Fichthorn, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 9745–9754.

[115] I. Singer-Loginova, H. M. Singer, *Rep. Prog. Phys.* **2008**, *71*, 106501.

[116] N. Pienack, W. Bensch, *Angew. Chem.* **2011**, DOI: 10.1002/ange.201001180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, DOI: 10.1002/anie.201001180.

[117] C. Schön, M. Jansen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1358–1377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1286–1304; M. Jansen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3896–3917; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3746–3766; M. Jansen, J. C. Schön, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3484–3490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3406–3412; M. Jansen, K. Doll, J. C. Schön, *Acta Cryst. A* **2010**, *66*, 518–534.