

# Supplementary Information. Reducing Crystal Structure Overprediction of Ibuprofen with Large Scale Molecular Dynamics Simulations

Nicholas F. Francia,<sup>†</sup> Louise S. Price,<sup>‡</sup> and Matteo Salvalaglio<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>*Thomas Young Centre and Department of Chemical Engineering, University College London, London WC1E 7JE, UK.*

<sup>‡</sup>*Department of Chemistry, University College London, 20 Gordon Street, London WC1H 0AJ, UK.*

E-mail: m.salvalaglio@ucl.ac.uk

## Evolution of putative polymorphs

In these Supplementary Information (SI), we show the evolution of the putative polymorphs of ibuprofen through the different steps. The relative energies are expressed in  $\text{kJ mol}^{-1}$  but while in the CSP\_0 and energy minimization (EM) with GAFF steps they are lattice energies, in the NVT and NPT steps they are an average of the potential energy difference between a molecule in the crystal and a molecule in vacuum. We first show those structures that came out as persistent in the main paper analysis (Tab. 1), then those that convert to more stable finite-temperature structures (Tab. 2) and finally those that exhibit conformational or orientational disorder (Tab. 3). Racemic buprofen structures from the Cambridge Structural Database (CSD),<sup>1</sup> IBPRAC16<sup>2</sup> and IBPRAC04,<sup>3</sup> and their CSP\_0 best match, R227 and R5596, are here labelled with Form I and Form II, using an asterisk to denote the

experimental ones. The enantiopure polymorph JEKNOC12<sup>4</sup> is labelled as Form E.

Table 1: The energies of the persistent structures at different steps. In the last two columns we show the dominant H-bonding motif at 0K and 300K.

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
1	R4124	1.80	0.00	0.50	0.00	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
2	FormI	0.06	1.18	1.02	0.68	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
3	R113	0.47	2.71	3.15	1.05	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
4	R440	3.83	7.71	7.54	1.08	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
5	E6314	5.20	0.21	0.00	1.39	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
6	R61	3.18	2.76	2.27	2.18	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
7	R109	2.89	1.94	1.74	2.30	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
8	R658	1.21	1.30	0.90	2.39	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
9	R7232	15.00	16.96	14.01	2.57	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
10	R4600	4.14	3.78	4.45	2.92	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
11	R986	7.09	4.91	5.09	3.10	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
12	R171	5.62	4.16	3.95	3.37	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
13	R6475	2.71	6.90	7.01	3.97	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
14	R336	14.20	14.33	11.30	4.05	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
15	R4384	8.67	8.45	8.75	4.12	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
16	R1425	19.70	22.51	11.65	4.45	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
17	R5296	2.52	5.65	6.25	4.47	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
18	R9240	5.00	4.47	4.39	4.60	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
19	R8451	23.14	20.47	21.18	4.62	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
20	R6276	9.23	16.67	10.75	5.34	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
21	R4521	8.98	8.95	9.63	5.61	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
22	R3270	24.68	26.76	17.89	5.72	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
23	R170	4.91	7.68	7.99	5.95	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
24	R1470	20.73	36.22	18.98	6.21	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
25	R2118	12.73	10.83	10.90	6.44	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
26	R9558	7.07	8.05	8.57	6.57	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
27	R5228	18.39	20.37	20.63	6.74	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
28	R346	6.22	6.43	6.81	6.80	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
29	R6514	8.98	14.93	12.52	6.94	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
30	R5463	17.96	20.41	17.41	7.06	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
31	R1574	4.39	10.86	11.66	7.21	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
32	R7321	13.79	16.85	13.43	7.30	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
33	R967	7.31	12.95	13.14	7.31	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
34	R940	8.59	7.75	7.84	7.37	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
35	R8158	4.86	11.98	11.38	7.38	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
36	R931	26.11	21.46	13.12	7.43	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
37	R3930	5.61	12.67	10.52	7.65	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
38	R25	18.54	24.94	15.09	7.75	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
39	R5899	6.48	9.61	9.66	7.82	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
40	R9730	27.57	23.49	17.56	7.83	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
41	R3714	3.21	9.41	9.71	8.01	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
42	R6515	31.30	36.39	19.08	8.04	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
43	R6237	18.88	28.08	9.91	8.11	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
44	R6904	31.00	36.79	20.93	8.11	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
45	R794	5.36	10.53	11.43	8.15	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
46	R2384	12.12	22.47	22.20	8.27	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
47	R7318	5.78	9.23	9.99	8.28	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
48	R6569	19.51	17.36	18.40	8.31	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
49	R7642	19.66	30.55	26.55	8.36	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
50	R3281	12.92	19.30	19.76	8.37	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
51	R2040	15.76	25.01	14.08	8.40	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
52	E7954	31.32	35.84	17.34	8.41	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
53	R7023	2.45	8.32	9.09	8.56	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
54	R7837	10.73	13.33	11.92	8.64	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
55	R4094	10.18	8.47	8.21	8.68	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
56	R9902	14.71	16.30	16.02	8.70	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
57	R8053	15.05	21.23	21.24	8.73	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
58	R702	5.71	13.45	14.15	8.76	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
59	R4814	3.11	7.81	7.66	8.81	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
60	R8773	21.95	21.69	21.55	9.09	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
61	R2809	18.94	16.72	15.01	9.09	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
62	R1756	19.08	21.39	18.82	9.25	$C_1^1(4)$	$C_1^1(2)$
63	R485	15.90	19.38	18.60	9.25	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
64	E1974	16.67	18.64	18.91	9.31	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
65	R2087	6.96	6.48	6.60	9.35	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
66	R5541	6.49	6.58	6.75	9.41	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
67	R8382	19.25	25.09	22.84	9.48	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
68	R715	16.54	18.05	16.54	9.49	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
69	R2726	14.64	18.64	14.21	9.49	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
70	R2536	11.32	11.12	11.82	9.50	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
71	R7263	27.90	25.65	17.02	9.73	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
72	R7194	6.90	11.52	12.15	9.80	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
73	R6032	21.60	30.07	19.98	9.82	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
74	R7307	13.50	19.10	10.59	9.85	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
75	R5133	15.91	13.88	11.68	9.89	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
76	R1502	7.19	8.18	8.37	9.89	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
77	R1687	8.98	11.87	11.95	9.94	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
78	R561	7.89	14.38	16.60	9.94	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
79	R264	19.96	25.35	16.95	9.95	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
80	R5981	25.70	29.42	22.77	10.04	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
81	R8092	13.24	23.99	19.92	10.15	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
82	R7238	17.40	16.22	16.52	10.19	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
83	R888	7.06	10.14	10.02	10.23	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
84	R3184	13.08	13.02	13.42	10.35	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
85	R2454	7.98	11.22	11.94	10.36	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
86	R1776	4.64	12.09	13.15	10.40	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
87	R3141	17.88	15.42	15.91	10.42	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
88	R2763	10.89	13.10	14.07	10.44	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
89	R2863	6.41	25.77	21.00	10.50	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
90	R9348	17.14	26.54	17.27	10.58	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
91	R1851	8.47	13.14	12.96	10.62	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
92	E8551	16.20	27.63	20.45	10.63	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
93	R5884	5.55	10.08	10.61	10.67	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
94	FormE	5.02	8.77	9.07	10.68	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
95	R8603	28.11	35.24	16.79	10.75	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
96	R4927	25.17	23.38	18.87	10.79	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
97	R522	6.17	14.67	13.60	10.91	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
98	R2495	13.82	17.61	17.06	10.94	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
99	R6747	28.69	33.05	15.33	11.13	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
100	R5763	19.86	23.95	15.49	11.25	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
101	R4959	19.12	20.32	18.56	11.28	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
102	R8758	22.36	27.82	14.92	11.31	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
103	R8399	13.40	13.36	14.61	11.31	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
104	R3905	19.01	20.85	16.79	11.35	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
105	R9162	9.06	13.92	14.34	11.47	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
106	R8458	15.45	19.40	16.78	11.53	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
107	R4837	5.93	12.87	12.96	11.57	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
108	FormII*	16.87	28.15	15.41	11.62	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
109	R408	27.94	23.81	19.83	11.67	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
110	R9945	15.42	15.59	16.05	11.75	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
111	R1454	20.81	23.86	23.47	11.91	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
112	R5287	9.12	18.07	14.62	11.91	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
113	R3529	19.57	23.31	23.16	11.97	$R_4^4(12)$	$R_2^2(8)$
114	R2271	7.56	12.34	13.09	11.97	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
115	R3096	4.68	14.75	14.62	12.01	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
116	R9824	23.41	26.34	19.03	12.08	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
117	R5394	26.02	27.23	20.13	12.14	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
118	E682	14.81	13.10	13.16	12.15	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
119	R8475	17.19	16.47	17.63	12.15	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
120	R3073	28.95	32.62	22.92	12.21	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
121	R4811	13.33	14.13	14.51	12.25	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
122	R2822	12.08	17.53	17.19	12.37	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
123	R5236	20.13	17.02	15.90	12.38	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
124	R8054	20.73	21.33	18.31	12.41	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
125	R1773	28.46	30.74	15.65	12.44	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
126	R6595	20.43	30.17	14.28	12.44	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
127	R6714	15.07	22.06	17.83	12.60	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
128	R3386	7.73	20.52	20.60	12.66	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
129	R2989	13.79	15.20	15.61	12.68	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
130	R370	16.64	19.73	13.39	12.70	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
131	E2960	25.00	28.48	17.44	12.71	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
132	R1867	18.04	21.72	21.98	12.79	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
133	R6039	18.58	16.66	18.85	12.95	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
134	R4696	19.18	18.05	14.45	12.95	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
135	R5959	13.58	15.82	15.96	13.38	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
136	R3894	19.96	24.54	16.64	13.40	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
137	E4457	16.97	30.77	24.29	13.48	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
138	E4069	12.38	18.50	17.39	13.54	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
139	R3228	25.77	27.52	20.26	13.60	$R_2^2(6)$	$C_1^1(4)$
140	R4445	18.69	30.05	19.44	13.74	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
141	R9213	7.50	11.32	11.69	13.91	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
142	R1493	17.44	14.36	13.87	13.94	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
143	R6194	42.44	40.37	25.84	13.98	No H-bond	No H-bond
144	R2527	29.68	24.08	22.65	14.08	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
145	R3795	17.82	16.67	16.79	14.12	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
146	E7426	23.28	29.50	21.33	14.14	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
147	R9950	5.34	14.95	15.00	14.25	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
148	R7806	19.88	21.11	22.43	14.26	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
149	R9634	16.64	20.31	17.91	14.27	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
150	R6786	34.52	31.08	24.05	14.34	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
151	E6175	29.97	34.03	28.09	14.45	No H-bond	No H-bond
152	R8172	12.82	13.98	15.06	14.49	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
153	R9737	6.49	17.04	17.54	14.55	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
154	R947	20.15	20.21	20.84	14.70	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
155	R5793	8.82	19.97	19.46	14.87	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
156	R961	21.59	19.85	20.39	15.05	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
157	R9352	25.23	27.60	20.61	15.08	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
158	R9773	15.88	20.84	19.57	15.17	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
159	R4986	15.77	22.74	22.42	15.21	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
160	R899	24.28	32.49	31.92	15.32	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
161	R4532	16.23	15.91	19.39	15.34	$R_4^4(16)$	$R_4^4(16)$
162	R7156	31.05	35.04	23.27	15.47	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
163	R1492	21.85	25.57	27.33	15.54	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
164	R1116	8.27	19.11	18.65	15.77	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Continued on next page

Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
165	E2219	16.56	16.41	17.90	15.80	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
166	R8177	17.80	21.45	16.75	15.82	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
167	E3363	23.69	19.94	16.58	16.08	$C_1^1(4)$	$C_1^1(2)$
168	R1962	29.29	26.59	21.18	16.13	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
169	R5853	17.31	23.40	20.46	16.63	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
170	R4333	27.01	25.11	25.06	16.65	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
171	E8640	15.95	22.75	21.88	16.87	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
172	R1207	17.82	16.80	17.99	16.87	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
173	R6453	27.33	33.55	26.82	16.88	$D_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
174	R4293	11.18	17.71	18.50	17.01	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
175	R2773	24.32	16.17	15.62	17.11	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
176	R5010	15.24	24.39	24.17	17.18	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
177	R9631	32.85	35.60	23.33	17.28	$R_2^2(6)$	$C_1^1(4)$
178	R640	27.08	28.67	20.68	17.43	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
179	R9754	33.56	36.78	24.30	17.55	No H-bond	No H-bond
180	R6708	13.34	17.36	17.05	17.71	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
181	R8151	17.74	15.84	16.06	17.72	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
182	R3291	20.03	24.92	24.58	17.91	No H-bond	No H-bond
183	R5462	20.32	24.10	23.68	17.91	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
184	R6718	26.18	27.53	22.53	18.20	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
185	R5514	37.39	40.68	21.13	18.35	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
186	R300	25.62	24.40	25.63	18.46	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
187	R5901	24.52	22.68	21.05	18.48	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
188	R4164	20.23	23.80	22.01	18.50	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
189	R6849	20.11	19.76	22.25	18.79	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
190	R2379	20.11	16.87	16.50	18.86	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
191	E7885	13.57	27.09	25.24	18.95	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
192	R7091	25.84	31.58	20.58	18.98	No H-bond	No H-bond

Continued on next page



Rank	IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Initial Motif	Final Motif
193	R2491	24.85	20.81	20.48	19.06	$D_1^1(2)$	$D_1^1(2)$
194	R4973	16.06	29.66	23.67	19.18	$C_1^1(4)$	$C_1^1(2)$
195	R3753	20.81	29.16	19.66	19.24	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
196	R2895	29.80	29.13	24.69	19.47	No H-bond	No H-bond
197	R313	25.68	23.81	23.83	19.67	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
198	R7491	21.11	28.16	27.03	19.79	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
199	R3159	31.60	25.84	26.21	20.50	$R_4^4(16)$	$R_4^4(16)$
200	R7924	33.05	28.35	30.86	21.02	No H-bond	No H-bond
201	E8523	30.60	32.59	29.85	21.27	No H-bond	No H-bond
202	E9102	27.62	22.71	21.90	21.59	No H-bond	No H-bond
203	E3335	21.60	20.90	20.65	21.89	No H-bond	No H-bond
204	R4121	25.28	30.69	25.52	22.56	No H-bond	No H-bond
205	R3256	21.96	20.43	20.39	22.61	No H-bond	No H-bond

Table 2: The energies at different steps of those structures that convert during finite-temperature simulations. In the last columns, we show the cluster centres assigned by the FSFDP clustering algorithm and the dominant H-bonding motif at 0k and 300K.

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R526	1.09	2.71	1.97	1.23	FormI	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
FormI*	0.00	1.26	1.04	1.69	FormI	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9521	11.22	12.11	7.08	2.03	FormI	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R106	5.20	4.79	4.80	3.61	FormI	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
FormII	13.19	18.47	15.22	10.41	FormII*	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
E5749	30.27	32.07	8.06	1.60	E6314	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
E6153	30.24	28.47	10.40	2.22	E6314	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
E30	5.22	0.22	0.00	2.71	E6314	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R8620	11.26	26.69	22.23	1.62	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R399	11.22	15.13	10.33	2.32	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7447	19.60	19.90	17.10	2.44	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9957	9.06	10.91	7.39	3.01	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R117	0.52	2.65	3.11	3.42	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6912	30.41	30.32	23.34	5.67	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5538	5.74	13.50	11.90	6.41	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8445	16.11	19.10	14.79	7.98	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8113	10.68	22.10	21.98	11.21	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8493	19.15	14.39	15.50	13.40	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R3033	22.44	37.94	16.93	13.48	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9942	23.29	24.92	21.87	17.09	R113	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4380	11.56	13.31	13.65	7.59	R1204	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2806	9.22	12.43	12.65	10.39	R1425	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8669	24.69	31.33	30.81	15.06	R1493	$C_1^1(4)$	$C_1^1(2)$
R7506	39.98	30.69	27.45	16.41	R1493	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
R1318	4.50	10.93	11.86	7.59	R1574	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2756	11.62	18.47	12.53	8.08	R1574	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R3171	28.72	41.00	20.83	8.85	R1574	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2205	6.31	17.00	15.14	11.78	R1574	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6014	13.35	16.34	16.26	10.46	R1687	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R33	7.02	8.48	8.73	11.17	R1687	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8234	15.34	19.70	19.64	16.03	R1776	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2639	17.39	22.43	22.48	17.59	R264	$C_1^1(4)$	$R_2^2(8)$
R4197	12.14	21.28	20.94	19.08	R264	$C_1^1(4)$	$R_2^2(8)$
R2841	28.64	36.52	22.00	19.69	R264	$C_1^1(4)$	$R_2^2(8)$
R9966	24.74	31.07	27.85	20.78	R264	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8134	28.48	30.18	21.04	13.74	R2822	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R2021	20.04	20.15	19.28	11.48	R2863	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R8343	15.87	16.50	16.01	10.62	R3184	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2468	24.81	31.54	13.10	6.79	R336	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R1204	5.15	4.53	5.00	6.93	R336	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9092	17.98	20.14	18.03	11.15	R336	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5777	7.14	10.97	11.53	9.85	R346	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R1059	4.37	6.86	5.22	0.65	R4124	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R110	1.94	6.59	4.17	0.97	R4124	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4816	3.16	1.26	2.18	1.70	R4124	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4030	6.23	6.70	6.49	1.98	R4124	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9955	11.59	15.47	15.67	8.78	R4124	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7038	18.56	26.32	26.42	19.27	R4164	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R5580	20.28	25.87	21.41	20.57	R4164	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R8796	25.03	32.55	28.13	21.49	R4164	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R9692	13.57	26.97	22.85	17.54	R4293	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4684	7.29	11.46	11.50	10.62	R4600	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5573	4.70	9.86	9.62	9.93	R4814	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7196	24.32	26.95	12.11	12.00	R4814	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5152	10.48	9.34	10.67	10.30	R485	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4078	24.29	32.18	24.56	19.81	R4973	$R_2^2(6)$	$C_1^1(2)$
R9956	16.29	18.19	19.41	15.80	R4986	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R472	11.84	16.89	16.72	10.96	R5133	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9137	21.66	25.74	18.28	11.52	R5133	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4409	6.01	13.63	13.85	11.25	R522	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R390	7.62	20.13	20.17	11.25	R522	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4958	4.88	6.63	8.42	7.08	R5463	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R1518	12.81	15.10	13.92	7.32	R5463	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2340	4.97	6.77	8.74	7.54	R5463	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6695	17.20	15.36	16.52	12.23	R5763	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R9568	12.68	13.02	14.37	12.45	R5763	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R6316	15.01	18.80	18.49	16.78	R5853	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2791	21.53	24.91	9.76	8.05	R5899	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7072	24.92	27.64	14.33	14.63	R5899	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R3597	22.04	23.36	19.93	15.13	R5959	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R4019	5.58	10.82	11.44	9.68	R6237	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6622	7.35	9.00	9.61	9.77	R6237	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8763	5.71	10.65	11.36	9.84	R6237	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8063	9.32	14.74	14.96	11.94	R6237	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9827	4.49	8.86	10.04	5.64	R6276	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6414	10.62	14.66	13.33	5.64	R6276	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2319	4.52	9.64	10.21	8.88	R6276	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6168	24.58	22.15	23.12	18.85	R640	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R1960	23.50	26.39	14.18	4.15	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R2280	6.60	9.41	9.10	4.24	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R3381	23.89	27.36	14.73	4.36	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8515	7.07	12.82	12.60	4.38	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7268	3.16	8.26	8.38	4.75	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R404	5.23	13.28	13.69	4.77	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R7871	27.47	34.98	22.51	9.84	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R465	7.44	21.77	21.68	11.20	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R884	5.14	17.11	16.89	11.24	R6475	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5452	27.25	31.37	17.50	7.42	R6514	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4824	23.56	30.00	15.22	10.74	R6514	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9254	5.65	9.68	10.84	8.65	R6515	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R5816	19.42	17.99	13.80	8.80	R6569	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R4738	25.46	29.25	13.44	9.29	R658	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R8821	31.64	32.55	19.09	15.29	R6786	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R7459	22.08	17.53	17.51	15.56	R6786	$D_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R3442	22.16	17.64	17.22	15.90	R6786	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R9268	43.30	40.11	26.61	16.00	R6786	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R7167	34.49	30.41	28.87	19.55	R6786	$D_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R9938	28.38	28.77	27.92	19.78	R6786	$D_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R3685	19.46	18.93	21.31	18.91	R6849	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R8335	28.33	33.11	24.24	19.43	R6849	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R8596	5.63	6.46	6.19	9.92	R702	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6037	1.12	9.18	8.95	9.97	R7023	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4338	28.65	22.17	20.92	12.11	R7238	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R8706	26.55	22.17	14.61	9.89	R7263	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R8242	13.27	16.99	15.80	14.32	R7263	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R1039	22.65	22.07	16.22	7.38	R7321	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4976	25.57	27.67	22.44	10.79	R7321	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R17	12.58	17.85	14.38	9.11	R7642	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R6002	7.33	14.96	12.99	10.53	R7642	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4347	15.21	20.56	19.88	11.17	R7642	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R161	4.63	12.34	11.47	12.65	R7642	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9114	28.57	36.91	22.54	18.18	R7806	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R2441	25.29	32.57	24.38	19.57	R7806	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R951	1.11	6.37	6.31	8.11	R8158	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R3351	18.29	21.76	20.37	12.52	R8758	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9985	19.83	33.77	18.89	8.69	R931	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R5252	9.41	18.05	17.66	9.83	R931	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R6354	26.00	21.11	19.70	9.98	R931	$C_1^1(2)$	$C_1^1(4)$
R3473	27.15	37.23	21.92	14.92	R947	$C_1^1(2)$	$C_1^1(2)$
R4111	21.30	25.43	22.06	20.36	R9631	$C_1^1(4)$	$C_1^1(4)$
R8127	31.90	22.23	23.06	18.78	R9754	No H-bond	No H-bond

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Cluster Centre	Initial Motif	Final Motif
R6177	6.96	12.22	12.57	10.92	R9824	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R4555	12.37	15.64	15.63	11.56	R9824	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$
R9979	6.78	17.26	17.80	7.07	R986	$R_2^2(8)$	$R_2^2(8)$

Table 3: The energies of those structures that develop disorder at different steps. Orientational and conformational disorder are shown with the abbreviations OD and CD. The initial H-bonding motif is also shown in the last column.

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R10	7.23	9.40	11.92	4.98	CD	$R_2^2(8)$
R9663	16.62	14.69	14.44	8.75	CD	$R_2^2(8)$
R2315	6.71	9.68	9.64	8.80	CD	$R_2^2(8)$
R6327	14.63	22.10	21.97	9.70	CD	$R_2^2(8)$
E8219	29.64	24.17	16.99	10.20	CD	$C_1^1(4)$
R8547	26.43	29.78	18.58	10.72	CD	$C_1^1(4)$
E4262	25.13	20.62	15.32	10.75	CD	$C_1^1(4)$
R2217	17.50	25.62	12.83	10.79	CD	$R_2^2(8)$
R4326	17.58	26.74	22.68	10.81	CD	$R_2^2(8)$
R6689	24.33	23.17	13.99	10.86	CD	$R_2^2(8)$
R1381	9.81	11.06	12.11	10.87	CD	$R_2^2(8)$
R7350	16.65	20.20	15.63	11.06	CD	$R_2^2(8)$
R7558	30.53	37.99	20.42	11.07	CD	$R_2^2(8)$
R2854	9.47	17.12	16.45	11.21	CD	$R_2^2(8)$
R4602	18.22	20.82	18.63	11.21	CD	$R_2^2(8)$
R8207	33.75	27.89	26.82	11.43	CD	No H-bond
R3956	14.38	16.31	16.79	11.44	CD	$C_1^1(4)$
R982	9.65	19.54	15.46	11.62	CD	$R_2^2(8)$
R9865	21.92	27.77	15.84	11.85	CD	$R_2^2(8)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R7905	14.38	23.87	18.37	11.85	CD	$R_2^2(8)$
R7539	13.44	29.26	19.07	11.85	CD	$R_2^2(8)$
R7709	18.64	21.78	22.80	11.85	CD	$R_2^2(8)$
R1108	14.94	17.54	18.42	11.92	CD	$R_2^2(8)$
R6434	21.84	22.77	22.09	12.14	CD	$C_1^1(4)$
R2606	13.08	22.96	24.16	12.43	CD	$R_2^2(8)$
R2141	17.72	16.68	15.52	12.60	CD	$C_1^1(4)$
R8214	14.01	26.85	23.24	12.78	CD	$R_2^2(8)$
R7480	21.02	25.28	18.69	12.83	CD	$R_2^2(8)$
R2494	16.15	14.32	13.68	12.95	CD	$R_2^2(8)$
R9964	24.59	34.26	23.37	12.96	CD	$R_2^2(8)$
E1136	13.97	16.87	13.00	13.08	CD	$C_1^1(4)$
R514	8.88	13.28	14.08	13.13	CD	$R_2^2(8)$
R3315	16.13	18.35	16.79	13.25	CD	$R_2^2(8)$
R3666	15.17	20.83	18.90	13.28	CD	$R_2^2(8)$
R8153	17.63	22.23	18.25	13.56	CD	$R_2^2(8)$
R5125	23.93	18.06	15.79	13.60	CD	$R_2^2(8)$
R3657	29.02	24.62	20.23	13.63	CD	$C_1^1(4)$
E4255	20.49	19.95	21.06	13.68	CD	$C_1^1(4)$
R3230	14.20	16.30	16.97	13.70	CD	$R_2^2(8)$
R5381	19.35	22.11	19.46	13.70	CD	$R_2^2(8)$
R2803	18.08	26.67	22.10	13.90	CD	$R_2^2(8)$
R3757	17.20	32.92	27.36	14.00	CD	$R_2^2(8)$
R9731	15.36	21.78	19.47	14.58	CD	$R_2^2(8)$
R8496	27.84	34.91	19.70	14.68	CD	$D_1^1(2)$
R3565	17.93	21.96	21.91	14.71	CD	$C_1^1(4)$
R9837	11.43	11.33	11.61	14.83	CD	$R_2^2(8)$
R7790	37.11	46.40	20.06	14.87	CD	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R7168	18.67	24.51	16.86	15.01	CD	$R_2^2(8)$
R6620	20.54	21.63	22.78	15.23	CD	$R_2^2(8)$
R9822	25.04	34.40	21.97	15.25	CD	$R_2^2(8)$
R7544	27.17	34.30	25.82	15.28	CD	No H-bond
R2328	19.12	22.99	23.87	15.42	CD	$R_2^2(8)$
R9071	22.22	29.71	23.22	15.55	CD	$R_2^2(8)$
R5285	22.98	25.97	20.43	15.59	CD	$R_2^2(8)$
R8055	26.95	26.26	17.48	15.76	CD	$R_2^2(8)$
R4822	26.26	27.46	18.82	15.86	CD	$C_1^1(2)$
R6999	22.33	21.91	20.06	15.92	CD	$R_4^4(16)$
R3070	19.42	25.05	26.26	15.95	CD	$C_1^1(4)$
R4006	21.25	35.20	27.22	15.96	CD	$C_1^1(4)$
E1	17.80	22.97	17.48	16.13	CD	$C_1^1(4)$
R8346	15.18	19.41	20.46	16.13	CD	$R_2^2(8)$
R4452	26.23	30.41	22.47	16.15	CD	$R_2^2(8)$
R649	23.72	20.29	21.26	16.19	CD	$D_1^1(2)$
R6531	17.68	26.74	21.73	16.41	CD	$R_2^2(8)$
R9080	25.18	34.31	24.22	16.41	CD	$C_1^1(2)$
E9327	34.03	36.43	19.79	16.56	CD	No H-bond
R6770	20.78	21.21	20.24	16.61	CD	$R_2^2(8)$
R8050	18.22	24.53	24.54	16.66	CD	$R_2^2(8)$
R3345	19.71	20.97	18.71	16.75	CD	$C_1^1(4)$
R8803	18.03	22.65	22.14	16.78	CD	$C_1^1(4)$
R9403	22.26	26.49	21.09	16.83	CD	$R_2^2(8)$
R2802	23.40	26.64	20.67	16.86	CD	$C_1^1(2)$
E2775	25.94	28.40	22.79	16.98	CD	$C_1^1(4)$
R8810	21.63	30.91	25.02	17.11	CD	$R_2^2(8)$
R1569	24.71	21.91	21.96	17.19	CD	$C_1^1(2)$

Continued on next page



IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R6813	26.97	24.21	22.91	17.21	CD	$R_4^4(16)$
R3206	24.58	21.75	21.76	17.23	CD	$C_1^1(2)$
E9115	28.66	29.20	23.14	17.24	CD	$C_2^2(6)$
E8088	28.25	39.37	20.96	17.30	CD	$C_1^1(2)$
R8760	16.16	20.99	21.14	17.37	CD	$C_1^1(4)$
R1301	20.13	26.53	23.45	17.56	CD	$C_1^1(4)$
R7787	18.38	23.35	23.82	17.74	CD	$R_2^2(8)$
E7181	16.61	25.04	22.96	17.81	CD	$C_1^1(2)$
R9916	28.89	32.31	22.29	17.93	CD	$R_2^2(8)$
R2330	15.04	23.63	22.69	17.93	CD	$R_2^2(8)$
R1796	32.25	37.46	26.05	17.98	CD	$C_1^1(4)$
R3420	19.92	25.70	22.85	18.30	CD	$R_2^2(8)$
R8453	28.20	30.08	25.08	18.30	CD	No H-bond
R6512	19.02	26.51	24.14	18.35	CD	$R_2^2(8)$
E5283	17.95	30.65	25.08	18.55	CD	$C_1^1(2)$
R9958	22.49	24.66	27.70	18.77	CD	$R_2^2(8)$
R6704	37.75	44.44	21.98	18.81	CD	$D_1^1(2)$
E8979	25.12	25.05	24.03	19.14	CD	$R_2^2(8)$
R5429	31.95	26.91	27.52	19.30	CD	No H-bond
R2114	29.40	42.01	25.97	19.34	CD	$C_1^1(4)$
R8081	26.31	34.04	28.70	19.34	CD	No H-bond
E4178	23.32	31.68	27.84	19.39	CD	No H-bond
E9860	20.13	19.32	20.13	19.40	CD	$C_1^1(4)$
R8602	21.53	24.99	23.03	19.43	CD	$C_1^1(4)$
R2183	17.20	27.82	23.23	19.48	CD	$C_1^1(4)$
R4922	22.08	26.74	23.01	19.89	CD	$C_1^1(4)$
R4799	28.80	28.80	25.73	19.91	CD	No H-bond
R594	30.54	30.76	23.09	19.95	CD	No H-bond

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R5602	27.63	31.14	22.98	20.11	CD	$C_1^1(4)$
R3706	28.47	28.70	27.05	20.12	CD	$D_1^1(2)$
R5290	25.96	27.19	26.87	20.13	CD	No H-bond
R8601	24.45	24.04	24.07	20.14	CD	No H-bond
R5970	26.64	25.25	21.75	20.17	CD	$R_4^4(16)$
R9414	36.06	40.65	23.28	20.17	CD	$C_1^1(4)$
E8890	14.82	28.80	21.88	20.27	CD	$C_1^1(4)$
R5877	33.90	34.84	26.08	20.31	CD	$R_2^2(8)$
R6637	39.63	45.17	26.72	20.49	CD	$D_1^1(2)$
R5289	26.56	43.13	23.62	20.55	CD	$C_1^1(4)$
R6651	24.69	23.95	23.94	20.56	CD	No H-bond
R9729	19.24	32.41	24.51	20.65	CD	$C_1^1(4)$
R8580	26.96	34.36	27.33	20.66	CD	$D_1^1(2)$
E3683	31.48	48.54	21.94	20.97	CD	$C_1^1(4)$
R7989	24.56	32.91	25.11	21.18	CD	$C_1^1(4)$
R6705	17.62	24.46	23.48	21.31	CD	No H-bond
R1918	17.69	24.76	23.64	21.34	CD	$C_1^1(4)$
R7631	14.47	24.99	24.75	21.47	CD	$C_1^1(4)$
R3742	22.51	33.04	28.84	21.49	CD	$R_2^2(8)$
R7902	28.81	30.58	28.26	21.51	CD	$C_1^1(4)$
R5391	17.00	24.16	23.49	21.55	CD	$C_1^1(4)$
R2337	21.24	33.41	29.01	21.56	CD	$C_1^1(4)$
R8749	20.58	34.43	23.12	21.60	CD	$C_1^1(4)$
R3495	38.72	44.51	23.52	21.61	CD	No H-bond
R8228	25.21	33.67	23.79	21.64	CD	$C_1^1(4)$
E8045	16.75	21.03	24.33	21.65	CD	$R_2^2(8)$
R948	19.78	31.57	27.46	21.74	CD	$C_1^1(4)$
R6561	25.47	28.94	28.24	21.81	CD	$R_2^2(8)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R5229	21.78	22.74	22.96	21.91	CD	$R_2^2(8)$
R7004	34.29	39.24	23.85	21.93	CD	$R_2^2(8)$
R3881	35.85	42.01	26.94	21.95	CD	$R_2^2(8)$
R9405	38.33	45.19	27.92	21.97	CD	$C_1^1(4)$
R6091	16.34	22.35	21.98	21.99	CD	$C_1^1(4)$
R2108	17.61	24.40	23.40	22.10	CD	$C_1^1(4)$
R5568	37.17	41.54	26.15	22.10	CD	$R_2^2(8)$
R6881	29.68	26.85	26.68	22.63	CD	No H-bond
R3674	18.00	26.40	27.59	22.64	CD	$R_2^2(8)$
E5672	32.79	30.69	25.75	22.75	CD	$R_2^2(8)$
R7340	38.79	48.74	26.56	22.82	CD	$C_1^1(4)$
R9743	32.66	32.09	26.68	22.89	CD	$R_2^2(8)$
R4761	30.37	33.91	25.61	23.01	CD	No H-bond
R6916	25.65	34.13	28.24	23.81	CD	$R_2^2(8)$
R6724	23.97	40.54	30.85	23.82	CD	$C_1^1(4)$
R2896	31.87	38.36	29.57	24.28	CD	$C_1^1(4)$
R7900	41.79	50.04	29.50	24.42	CD	$D_1^1(2)$
R8888	26.61	34.70	30.75	26.01	CD	No H-bond
R9720	15.88	15.33	15.43	14.65	OD	$R_2^2(8)$
R8703	26.73	28.32	26.13	16.47	OD	$R_2^2(8)$
R1104	26.02	24.41	19.68	17.56	OD	$R_3^3(12)$
R6948	25.92	33.71	17.29	17.63	OD	$C_1^1(4)$
R9051	19.57	18.95	19.94	18.03	OD	$R_2^2(8)$
R9207	13.30	17.63	18.49	18.54	OD	$C_1^1(4)$
R4893	19.63	28.14	22.40	19.06	OD	$R_2^2(8)$
R5310	22.80	22.28	19.82	19.08	OD	$R_6^6(24)$
R726	16.32	22.03	21.07	19.10	OD	$C_1^1(4)$
R5794	15.36	23.37	23.99	19.65	OD	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
E7035	20.01	24.60	24.26	19.76	OD	$C_1^1(4)$
R2589	18.53	27.53	26.30	20.29	OD	$C_1^1(4)$
R7163	36.58	30.08	21.85	20.52	OD	$R_4^4(16)$
R8420	27.51	34.37	24.19	20.73	OD	$C_1^1(4)$
R7732	26.02	28.68	24.32	21.46	OD	$R_6^6(24)$
R6518	34.51	35.48	24.34	21.46	OD	$R_6^6(24)$
R6832	19.70	19.53	20.12	-	OD	$R_2^2(8)$
R8494	28.31	38.01	21.99	-	OD	$C_1^1(4)$
R9612	24.12	22.97	22.41	-	OD	$R_2^2(8)$
R7538	24.61	33.17	22.64	-	OD	$R_2^2(8)$
R3807	16.55	22.80	22.67	-	OD	$R_2^2(8)$
R3350	21.06	24.18	23.48	-	OD	$R_2^2(8)$
R7576	20.37	23.28	23.51	-	OD	$R_6^6(24)$
E2917	18.63	24.31	23.75	-	OD	$C_1^1(4)$
R7842	27.56	28.60	23.94	-	OD	$C_1^1(4)$
E4575	21.61	27.48	24.00	-	OD	$R_2^2(8)$
R8247	32.88	33.05	24.93	-	OD	$R_3^3(6)$
R5420	18.88	31.99	25.49	-	OD	$R_2^2(8)$
R8433	23.00	33.59	25.50	-	OD	$C_1^1(4)$
R9752	18.69	23.23	25.58	-	OD	$R_6^6(24)$
R7831	28.39	26.21	25.64	-	OD	$C_1^1(4)$
R3260	24.34	37.18	25.76	-	OD	$C_1^1(4)$
R5160	26.62	35.53	25.96	-	OD	$R_4^4(16)$
R7579	21.61	29.85	26.00	-	OD	$R_2^2(8)$
R1870	24.36	42.26	26.12	-	OD	$C_1^1(4)$
R9789	24.06	32.86	26.19	-	OD	$C_1^1(4)$
R4065	19.24	30.42	26.26	-	OD	$R_2^2(8)$
R7999	35.05	45.79	26.30	-	OD	$R_2^2(8)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R8129	30.20	43.83	26.41	-	OD	$C_1^1(4)$
R6173	21.97	30.85	26.71	-	OD	$C_1^1(4)$
E9026	23.86	26.97	26.83	-	OD	No H-bond
R6145	19.31	28.39	26.86	-	OD	$R_2^2(8)$
R5728	31.00	31.17	26.88	-	OD	$R_6^6(24)$
R4550	22.08	29.76	27.01	-	OD	$R_2^2(8)$
R9918	30.59	41.40	27.30	-	OD	$C_1^1(4)$
R6021	22.43	27.62	27.46	-	OD	$R_2^2(8)$
R9596	32.72	30.54	27.69	-	OD	No H-bond
R8833	33.59	44.71	27.88	-	OD	$R_2^2(8)$
R4571	20.78	28.59	28.03	-	OD	$C_1^1(4)$
R8951	38.85	40.14	28.14	-	OD	No H-bond
R4174	33.44	42.70	28.23	-	OD	$C_1^1(4)$
R9045	29.66	30.66	28.46	-	OD	$C_1^1(4)$
R9379	28.97	33.26	28.70	-	OD	$C_1^1(4)$
R4101	31.30	30.12	28.85	-	OD	$D_1^1(2)$
R9133	32.92	37.09	29.12	-	OD	No H-bond
R9443	29.87	30.21	29.42	-	OD	$C_1^1(4)$
R4977	20.93	32.72	29.49	-	OD	$C_1^1(4)$
R5532	32.10	35.68	29.75	-	OD	$D_1^1(2)$
R7816	28.30	29.16	30.19	-	OD	$R_4^4(8)$
R8489	26.00	38.50	30.42	-	OD	$C_1^1(4)$
R6951	30.10	42.40	30.58	-	OD	$C_1^1(4)$
R5073	42.06	41.29	31.00	-	OD	No H-bond
R5128	34.99	29.14	31.15	-	OD	$R_6^6(24)$
R2837	24.76	37.96	31.59	-	OD	$C_1^1(4)$
R8767	25.38	35.31	32.12	-	OD	$C_1^1(4)$
R5005	27.29	50.25	40.68	-	OD	$C_1^1(4)$

Continued on next page

IDs	CSP_0 kJ mol <sup>-1</sup>	EM kJ mol <sup>-1</sup>	NVT kJ mol <sup>-1</sup>	NPT kJ mol <sup>-1</sup>	Disorder	Initial Motif
R1559	23.06	25.63	-	-	OD	$R_2^2(8)$
R8841	24.33	40.98	-	-	OD	$C_1^1(4)$
R9556	24.95	29.94	-	-	OD	$R_2^2(8)$
R7332	27.18	28.58	-	-	OD	$C_1^1(4)$
R7213	27.40	33.93	-	-	OD	$R_6^6(24)$
R7210	27.78	32.03	-	-	OD	$C_1^1(4)$
R7845	29.51	35.45	-	-	OD	$R_6^6(12)$
R8336	30.14	39.97	-	-	OD	$C_1^1(4)$
R6917	32.32	39.64	-	-	OD	$D_3^3(10)$
R5867	34.07	31.51	-	-	OD	$R_3^3(12)$
R9228	36.97	53.53	-	-	OD	$C_1^1(4)$

## References

- (1) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C.; IUCr, The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, *72*, 171–179.
- (2) Ostrowska, K.; Kropidowska, M.; Katrusiak, A. High-pressure crystallization and structural transformations in compressed R, S -ibuprofen. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 1512–1517.
- (3) Derollez, P.; Dudognon, E.; Affouard, F.; Danède, F.; Correia, N. T.; Descamps, M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2010**, *66*, 76–80.
- (4) King, M. D.; Buchanan, W. D.; Korter, T. M. Understanding the terahertz spectra of crystalline pharmaceuticals: Terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory study of (S)-(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100*, 1116–1129.