

Université de Montréal

**La nucléation à partir de cristaux mixtes :  
Une nouvelle approche pour augmenter la diversité  
polymorphique**

Alexandre Lévesque

Département de chimie, Université de Montréal  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de *Maître ès Science* (M. Sc.)  
en chimie

Janvier 2020

© Alexandre Lévesque, 2020

## **Résumé**

**Les composés qui existent sous de multiples formes cristallines sont qualifiés de polymorphiques. Les polymorphes ont la même composition, mais leurs structures et leurs propriétés peuvent varier significativement. Dans de nombreux domaines, les conditions de cristallisation des composés d'intérêt sont étudiées de façon exhaustive afin de générer autant de polymorphes que possible, à partir desquels le polymorphe le plus avantageux pour l'application souhaitée peut être sélectionné. Nous rapportons une nouvelle façon d'augmenter la diversité polymorphique basée sur la cristallisation induite par l'ensemencement à l'aide de cristaux mixtes. Nous rapportons également une nouvelle stratégie de cristallisation de composés fondus suspendus qui permet d'induire la formation de cristaux uniques qui sont trop instables pour être produits par des méthodes traditionnelles. Cette stratégie permet la résolution par diffraction des rayons X d'une plus large variété de structures cristallines. L'efficacité des méthodes présentées ci-dessus a été démontrée en les utilisant pour produire des cristaux uniques caractérisés par diffraction des rayons X de nouveaux polymorphes du composé ROY, une référence en matière de polymorphisme. Cela permet à ROY de regagner sa part de la position de composé le plus polymorphique dans la Cambridge Structural Database (CSD).**

## **Abstract**

**Chemical compounds that exist in multiple crystalline forms are said to exhibit polymorphism. Polymorphs have the same composition, but their structures and properties can vary markedly. In many fields, conditions for crystallizing compounds of interest are screened exhaustively to generate as many polymorphs as possible, from which the most advantageous form for the desired application can be selected. Here we report a new way to increase polymorphic diversity, based on crystallization induced by suitably designed mixed-crystal seeds. Also reported herein is a new strategy of suspended-melt crystallization, which can be used to induce the formation of single crystals that are too unstable to be produced by traditional methods. This strategy allows for a broader scope of crystalline structures to be resolved by X-ray diffraction. The efficacy of the above methods has been demonstrated by using them to produce new polymorphs of the benchmark compound ROY as single crystals structurally characterized by X-ray diffraction. This allows ROY to reclaim a share of the crown as the most polymorphic compound in the Cambridge Structural Database (CSD).**

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des schémas.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
<b>Chapitre 1. Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1 Brève introduction du polymorphisme et de ROY .....	2
1.2 Les applications du polymorphisme .....	4
1.3 L'occurrence du polymorphisme .....	7
1.4 L'étude de la stabilité des polymorphes de ROY .....	9
1.5 La prédiction computationnelle des structures de ROY .....	12
1.6 L'aspect cinétique de la cristallisation.....	13
1.7 L'ensemencement (seeding) .....	15
1.8 L'historique de découverte des polymorphes de ROY et les tentatives de préparer de nouveaux polymorphes .....	18
1.9 Objectifs de cette étude.....	21
Références du chapitre 1 .....	22
<b>Chapitre 2. Publication</b> .....	<b>24</b>
Abstract.....	26
Introduction.....	26
Results and discussion .....	29
Références du chapitre 2.....	44
<b>Chapitre 3. Conclusion</b> .....	<b>53</b>
<b>Annexe 1. Information supplémentaire du chapitre 2.....</b>	<b>56</b>
I. Experimental details .....	56
II. NMR Spectra of Key Compounds .....	63

III. Raman Spectra .....	70
IV. Additional Crystallographic Details .....	76
Références de l'information supplémentaire du chapitre 2 .....	90

# Liste des tableaux

## Chapitre 1. Introduction

<b>Tableau 1.</b> Les polymorphes du beurre de cacao dans le chocolat <sup>4</sup> .....	5
<b>Tableau 2.</b> Liste des six structures de ROY potentielles les plus stables selon les calculs de Vasileiadis et al. <sup>16</sup> .....	12
<b>Tableau 3.</b> Données cristallographiques et informations variées caractérisant les 7 polymorphes de ROY dont la structure a précédemment été résolue par XRD <sup>3</sup> .....	19

## Chapitre 2. Publication

<b>Table 1.</b> Structural Data for Polymorphs of FuROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties.....	32
<b>Table 2.</b> Structural Data for All Previously Reported Polymorphs of ROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, <sup>24</sup> and Other Selected Properties.....	33
<b>Table 3.</b> Structural Data for Mixed Crystals of ROY and FuROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties.....	37
<b>Table 4.</b> Structural Data for New Polymorphs of ROY and FuROY as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, Comparison with Structural Data for PO13 Derived from Powder X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties.....	38
<b>Table 5.</b> Structural data for ( <i>Z</i> )- <i>N</i> -(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (7).....	87

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Photos des 9 polymorphes de ROY dont la structure a été résolue par XRD .....	2
<b>Figure 2.</b> Structure de ROY et numérotation utilisée.....	3
<b>Figure 3.</b> Extraits de la structure cristalline des polymorphes PO13 (a) et Y19 (b) de ROY ....	3
<b>Figure 4.</b> Extraits de la structure de 3 polymorphes du TIPS-pentacène <sup>3</sup> montrant comment interagissent les molécules dans les paires qui se répètent dans ces polymorphes ainsi que la mobilité des trous ( $\mu_h$ ) maximale qui leur est associée en $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ .....	5
<b>Figure 5.</b> Un exemple de composé rigide à forme difficilement empilable : l'oxyde de phosphangulène.....	8
<b>Figure 6.</b> Différence d'énergie libre (kJ/mol) entre 6 polymorphes de ROY en fonction de la température ( $^{\circ}\text{C}$ ). .....	10
<b>Figure 7.</b> a) Énergie conformationnelle $E$ et moment dipolaire $\mu$ calculé des conformères de ROY.....	11
<b>Figure 8.</b> Exemples de nucléation croisée de ROY <sup>22</sup> .....	17
<b>Figure 9.</b> Structure moléculaire de FuROY. ....	21
<b>Figure 10.</b> The molecular structures of ROY and FuROY, with atomic numbering used.....	28
<b>Figure 11.</b> The molecular structures of ROY derivatives 8-10.....	42
<b>Figure 12.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) of 2-amino-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile ( <b>4</b> ).....	64
<b>Figure 13.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) of <i>N</i> -(3-cyano-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-4-nitrobenzamide ( <b>5</b> ).....	65
<b>Figure 14.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) of <i>N</i> -(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzamide ( <b>6</b> ).....	66
<b>Figure 15.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) of ( <i>Z</i> )- <i>N</i> -(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride ( <b>7</b> ).....	67
<b>Figure 16.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) of 2-amino-5-methylfuran-3-carbonitrile ( <b>3</b> ).....	68
<b>Figure 17.</b> $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) of 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]furan-3-carbonitrile ( <b>2</b> ).....	69

<b>Figure 18.</b> Raman spectrum of polymorph OY of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2234 cm <sup>-1</sup> .....	70
<b>Figure 19.</b> Raman spectrum of polymorph R of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2212 cm <sup>-1</sup> .....	71
<b>Figure 20.</b> Raman spectrum of polymorph OR of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2215 cm <sup>-1</sup> .....	72
<b>Figure 21.</b> Raman spectrum of polymorph Y of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2231 cm <sup>-1</sup> .....	73
<b>Figure 22.</b> Raman spectrum of polymorph PO13 of ROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2221 cm <sup>-1</sup> .....	74
<b>Figure 23.</b> Raman spectrum of polymorph Y19 of ROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2224 cm <sup>-1</sup> .....	75
<b>Figure 24.</b> Raman spectrum of a 2:3 mixed crystal of ROY:FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm <sup>-1</sup> and (b) distinctive CN bands at 2224 and 2232 cm <sup>-1</sup> . ....	76
<b>Figure 25.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph OY of FuROY.....	77
<b>Figure 26.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph R of FuROY.....	78
<b>Figure 27.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph OR of FuROY.....	79
<b>Figure 28.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph Y19 of FuROY.....	80
<b>Figure 29.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 93:7 mixed crystals of ROY:FuROY (form ON of ROY).....	81
<b>Figure 30.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 85:15 mixed crystals of ROY:FuROY (form ON of ROY).....	82
<b>Figure 31.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 76:24 mixed crystals of ROY:FuROY (form Y of ROY).....	83
<b>Figure 32.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 40:60 mixed crystals of ROY:FuROY (form PO13 of ROY).....	84



<b>Figure 33.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph PO13 of ROY.....	85
<b>Figure 34.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph Y19 of ROY.....	86
<b>Figure 35.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of ( <i>Z</i> )- <i>N</i> -(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride ( <b>7</b> ).....	88
<b>Figure 36.</b> (a) Comparison of simulated powder X-ray diffraction patterns determined for the structure of Rank 144 predicted by Vasileidis et al. <sup>9</sup> and for new polymorph Y19 of ROY. (b) Overlapping images of unit cells in the structure of Rank 144 predicted by Vasileidis et al. <sup>9</sup> (red) and in the structure of polymorph Y19 (green), as determined by single-crystal X-ray diffraction. .....	89

## Liste des schémas

Scheme 1. Synthesis of FuROY .....	31
------------------------------------	----

## Liste des abréviations

ROY : «Red, Orange, Yellow», réfère au composé 5-méthyl-2-[(2-nitrophényl)amino]-thiophène-3-carbonitrile

Y19 : Polymorphe Yellow Needle 2019 (aiguilles jaunes 2019) de ROY

YT04 : Polymorphe Yellow Transformed 2004 (jaune transformé 2004) de ROY

OP : Polymorphe Orange Plates (plaques oranges) de ROY

Y : Polymorphe Yellow (jaune) de ROY

ORP : Polymorphe Orange-Red Plates (Plaques orange-rouge) de ROY

PO13 : Polymorphe Pale Orange 2013 (Orange pâle 2013) de ROY

ON : Polymorphe Orange Needles (aiguilles oranges) de ROY

YN : Polymorphe Yellow Needle (aiguilles jaunes) de ROY

R : Polymorphe Red (rouge) de ROY

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital; orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital; orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie

TIPS-pentacène : 6,13-bis(TriIsoPropylSilyléthynyl)pentacène

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

FDA : Food and Drug Administration; organisme gouvernemental aux États-Unis

DSC : Differential Scanning Calorimetry; calorimétrie différentielle à balayage

PXRD : Powder X-Ray Diffraction; diffraction des rayons X de poudre

XRD : X-Ray Diffraction; diffraction des rayons X

## Remerciements

Je tiens à remercier avant tout Dominic Cotton, Alyson Prince Matteau et Myriam Champagne ; je n'aurais jamais pu poursuivre mes études aussi loin sans le soutien que vous m'avez apportés et les moments que l'on a passé ensemble.

Je tiens ensuite à remercier le professeur James Wuest pour son extraordinaire collaboration tout au long du projet, pour son soutien et pour les opportunités qu'il m'a donné, en particulier celles de pouvoir voyager et de travailler avec mon propre horaire sur un projet sur mesure avec des molécules colorées en s'intéressant à un sujet à la fine pointe de l'état actuel de la science : le polymorphisme. De telles découvertes n'auraient pas été possibles sans l'autonomie, la liberté et l'appuie qu'il m'a fourni.

Je souhaite ensuite remercier Fernand Lévesque pour son soutien tout au long de mes études et Thierry Marris pour sa collaboration et sa grande expertise en cristallographie sans laquelle ce projet n'aurais jamais pu être achevé. Je souhaite également remercier Tina Khadivjam, Sébastien Néron et Norbert Villeneuve pour les fous rires quotidiens au laboratoire et à l'extérieur ainsi que tous les autres membres du groupe avec qui j'ai appris et passé de bons moments : Nino, Patrick, Alice, Clara, Dominic, Aaron, Sophie et William.

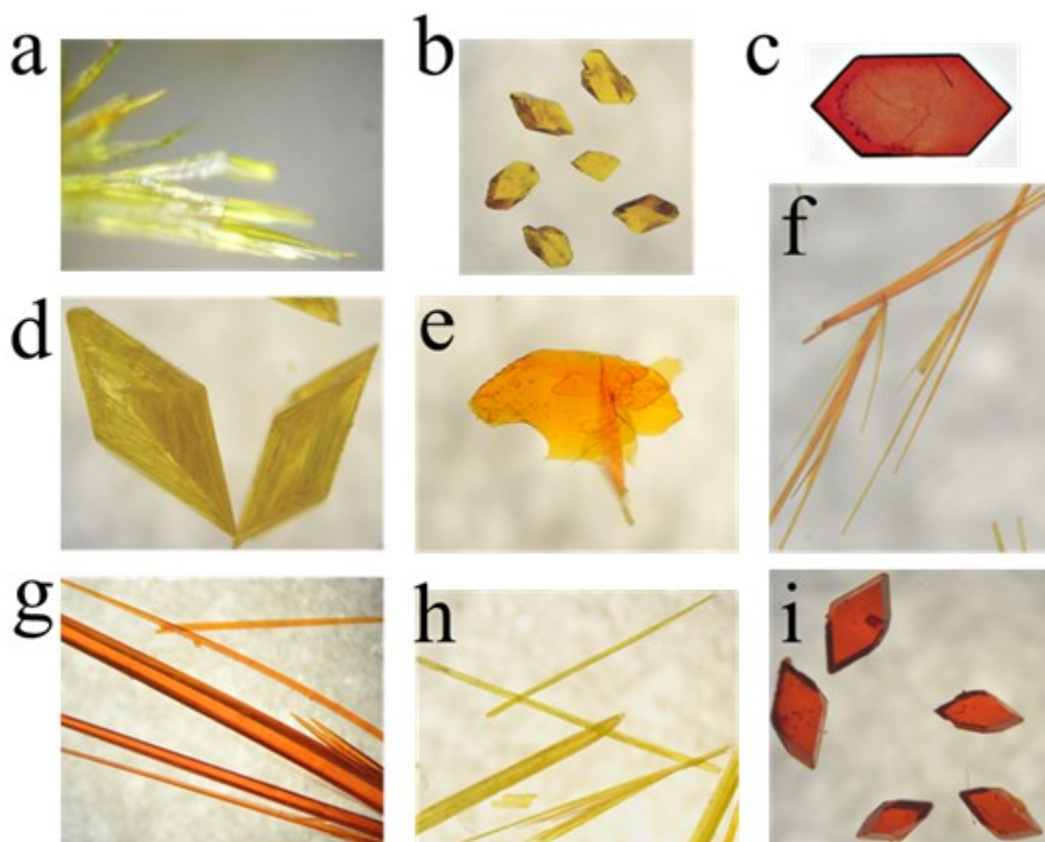
Finalement, je voudrais remercier la trentaine d'étudiants, de professeurs et de membres du personnel dans des groupes de recherche de toutes les branches de la chimie qui m'ont guidé en tant que stagiaire et ont collaboré avec moi pour m'apprendre à utiliser différentes machines, pour la réalisation d'analyses, pour les suggestions et pour l'emprunt de produits et de pièces. Merci en particulier à Sophie Langis-Barsetti, Mylène de Léséleuc, Shawn Collins, Frank Schaper, Thomas Auvray, Gary Mathieu, Daniel Chartrand et Guillaume Beaudoin pour le temps qu'ils ont consacré à m'aider dans ce parcours et leur disponibilité. Cette généreuse collaboration avec tant de personnes a été inestimable pour la complétion de ce projet de maîtrise.

# *Chapitre 1.*

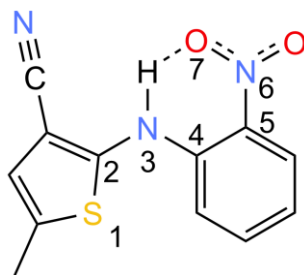
# *Introduction*

## 1.1 Brève introduction du polymorphisme et de ROY

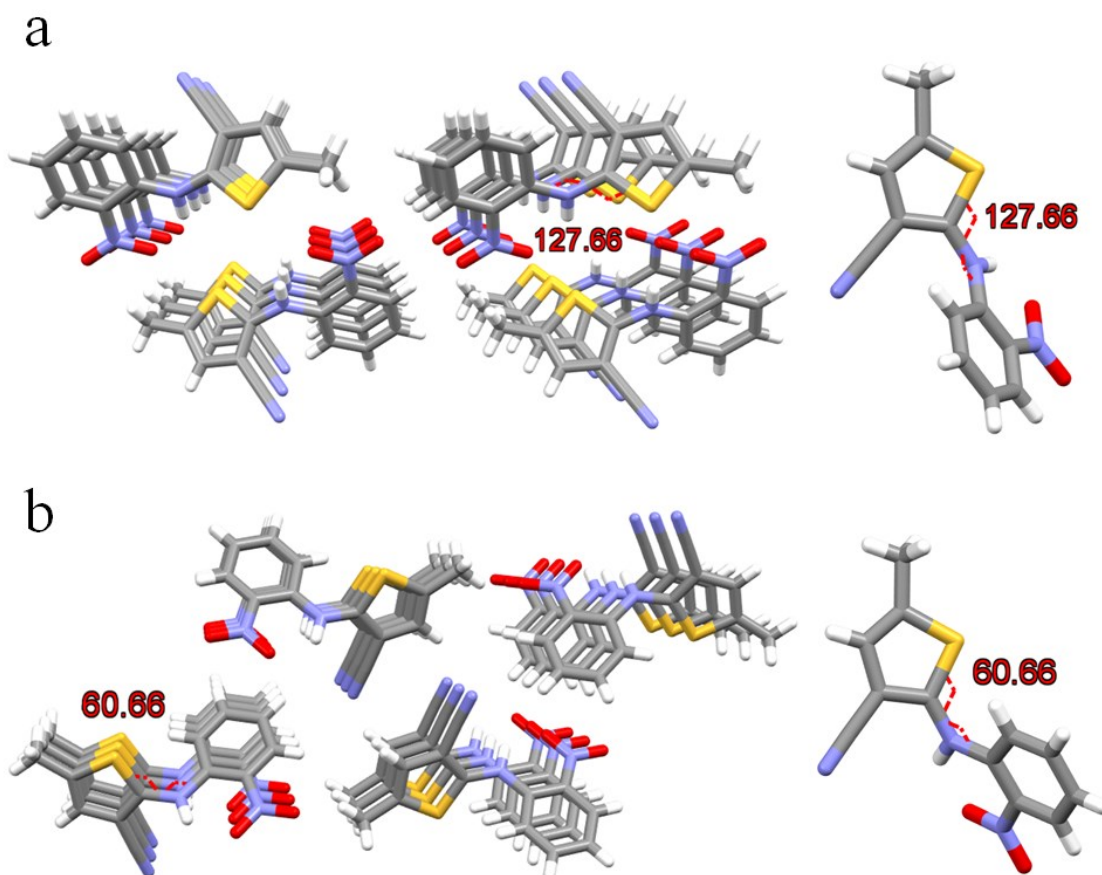
Un composé moléculaire est qualifié de polymorphique lorsqu'il peut être obtenu en tant que solide pur sous au moins deux formes cristallines différentes.<sup>1</sup> Ces formes cristallines sont caractérisées par un différent empilement des molécules dans le solide. Cela s'accompagne fréquemment d'un changement de conformation des molécules afin de favoriser ces différents empilements. Un bon exemple de cela est la molécule au cœur de ce projet, le 5-méthyl-2-[(2-nitrophényl)amino]thiophène-3-carbonitrile, surnommé « ROY » en raison des couleurs Red, Orange et Yellow en anglais de ses 9 polymorphes dont la structure cristalline a été résolue (Figures 1 à 3)<sup>2</sup>. Dans chaque polymorphe de ROY, la molécule adopte une conformation différente. Deux exemples sont présentés à la figure 3.



**Figure 1.** Photos des 9 polymorphes de ROY dont la structure a été résolue par XRD : a) Y19. b) YT04. c) OP<sup>3</sup>. d) Y. e) ORP. f) PO13. g) ON. h) YN. i) R.



**Figure 2.** Structure de ROY et numérotation utilisée.



**Figure 3.** Extraits de la structure cristalline des polymorphes PO13 (a) et Y19 (b) de ROY avec l'angle de torsion C-N-C-S ( $\theta_{\text{hétéro}}$ ) en rouge (en degrés). Gauche : mise en évidence de l'empilement. Droite : mise en évidence de la conformation d'une molécule.

Les atomes numérotés de 3 à 7 sur la Figure 2 sont à peu de choses près bloqués dans un même plan en raison d'un très fort pont hydrogène intramoléculaire entre les groupements N-H et NO<sub>2</sub>. C'est donc principalement l'angle de torsion  $\theta_{\text{hétéro}}$  des atomes C-N-C-S (numérotés de 1 à 4 sur la Figure 2) qui varie entre les différents polymorphes en raison d'une rotation autour

du lien C-N (numéroté 2 et 3 sur la Figure 2). Cet angle de torsion a pour conséquence de moduler la conjugaison entre les deux moitiés aromatiques de la molécule et, par conséquent, cela donne une différente couleur à chacun des polymorphes. En effet, il est bien connu que plus les molécules sont conjuguées, plus la différence d'énergie entre ses orbitales HOMO et LUMO est petite, donc plus les longueurs d'onde absorbées par cette molécule sont élevées. Ainsi, la couleur de ROY est rouge lorsque  $\theta_{\text{hétéro}}$  est proche de  $0^\circ$  ou de  $180^\circ$ , signifiant que les deux moitiés aromatiques sont presque parallèles et donc fortement conjuguées et la lumière verte bleutée est absorbée. Lorsque  $\theta_{\text{hétéro}}$  s'approche de  $45^\circ$ , la conjugaison diminue et ROY paraît orangé, absorbant la couleur bleue. Finalement, plus  $\theta_{\text{hétéro}}$  s'approche de  $90^\circ$ , plus la conjugaison des orbitales s'amenuise et plus la molécule paraît jaune et absorbe la lumière qui s'approche du violet.

## 1.2 Les applications du polymorphisme

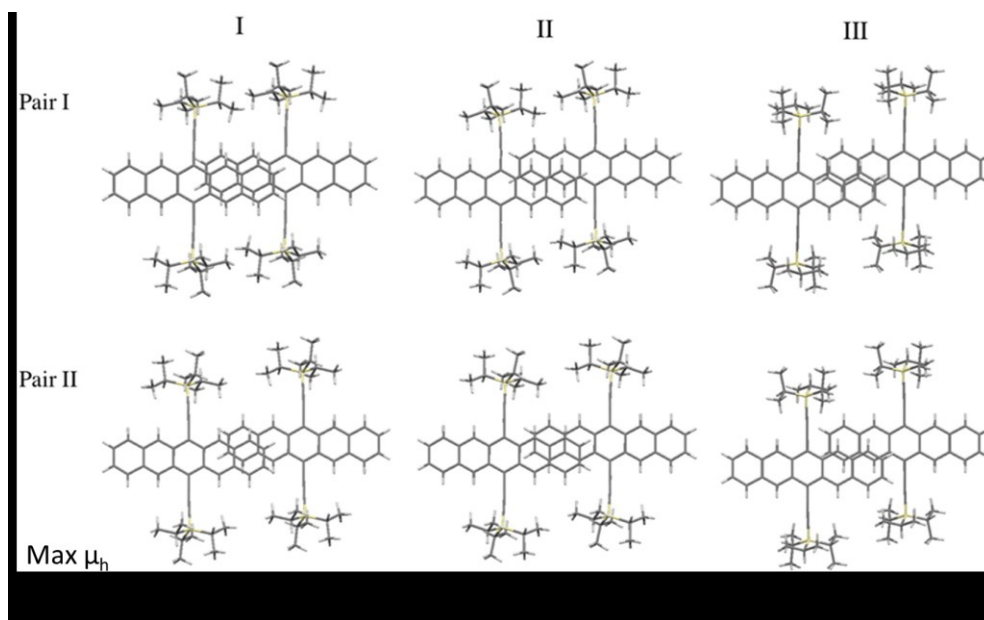
Le changement d'apparence des différents polymorphes de ROY illustre bien l'impact fondamental que le polymorphisme peut avoir sur les propriétés d'un composé, mais n'a pas réellement d'application. Le polymorphisme joue cependant un rôle crucial dans de nombreux composés présents dans notre vie quotidienne ou qui promettent d'être très utiles dans le futur<sup>1</sup>.

En alimentation, le polymorphisme du beurre de cacao détermine la texture d'un aliment adoré de tous : le chocolat! En effet, le chocolat est typiquement composé de 25% à 35% de beurre de cacao, lui-même majoritairement composé de triglycérides. Ces triglycérides peuvent cristalliser sous 6 formes polymorphiques différentes numérotées de I à VI (Tableau 1) selon les conditions de cristallisation auxquels est exposé le chocolat fondu<sup>4</sup>. Seul le polymorphe V permet d'obtenir un chocolat lisse, uniforme, dur et fondant dans la bouche. Les polymorphes I et II donnent un chocolat mou et tous les polymorphes sauf V donnent un chocolat qui n'est pas lisse et pas uniforme et ne produit pas un bon « snap » lorsque croqué ou brisé. Ainsi, la compréhension et le contrôle du polymorphisme du chocolat est d'une très grande importance dans l'industrie alimentaire.



**Tableau 1.** Les polymorphes du beurre de cacao dans le chocolat<sup>4</sup>.

Forme cristalline	Conditions de cristallisation	Point de fusion (°C)
I	Refroidissement très rapide du chocolat fondu	17.3
II	Refroidissement rapide du chocolat fondu à 2 °C/min	23.3
III	Cristallisation à 5-10 °C	25.5
IV	Cristallisation à 16-21 °C	27.3
V	Cristallisation lente à 22 °C, puis à 31 °C	33.8
VI	Conversion à partir de V en plusieurs mois à 20 °C et plus	36.3



**Figure 4.** Extraits de la structure de 3 polymorphes du TIPS-pentacène<sup>5</sup> montrant comment interagissent les molécules dans les paires qui se répètent dans ces polymorphes ainsi que la mobilité des trous ( $\mu_h$ ) maximale qui leur est associée en  $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

En électronique, le polymorphisme détermine la conductivité électrique des solides<sup>6</sup>. Par exemple, dans le TIPS-pentacène, chaque polymorphe a une mobilité des trous ( $\mu_h$ ) largement différente en raison de la différente organisation des molécules dans chaque polymorphe (Figure 4)<sup>5</sup>. Effectivement, la mobilité des trous dépend en grande partie du recouvrement des orbitales

$\pi$  entre les molécules voisines dans le cristal. La mobilité des trous est directement reliée à la conductivité d'un matériau électronique organique, donc la valeur la plus élevée possible est désirable. Dans le polymorphe II du TIPS-pentacène, un bon recouvrement entre les orbitales de deux cycles aromatiques est obtenu à la fois pour les paires de molécules I et II qui se retrouvent dans le cristal. Cela se traduit par une mobilité des trous maximale plus élevée ( $\mu_h = 11 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) que dans le polymorphe I ( $\mu_h = 3.8 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) où la paire de molécules II profite d'un moins bon recouvrement orbitalaire. En comparaison, dans le polymorphe III où les cycles aromatiques sont décalés les uns des autres et donc le recouvrement orbitalaire est médiocre, la mobilité des trous maximale chute drastiquement à  $\mu_h = 0.09 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

Un dernier exemple de domaine où le polymorphisme joue un rôle important est la recherche pharmaceutique<sup>7</sup>. En effet, différents polymorphes d'un même composé peuvent être brevetables sous certaines conditions. Une bonne recherche de polymorphes par les compagnies pharmaceutiques est donc cruciale pour éviter que leurs brevets soient contournés par la découverte de nouveaux polymorphes de leurs composés actifs. De plus, l'empilement d'un composé et les interactions intermoléculaires présentes dans le cristal déterminent à quel point il est favorable pour les molécules dans un cristal d'interagir avec les molécules extérieures, que ce soit du solvant ou un réactif. Le polymorphisme affecte donc directement à la fois la solubilité et la stabilité des composés et par le fait même, la biodisponibilité des composés actifs pharmaceutiques<sup>8</sup>. Ainsi, il est primordial pour les compagnies pharmaceutiques de s'assurer de la stabilité de la forme cristalline du composé actif qui est intégrée à leurs médicaments. Un bon exemple des conséquences qu'un manque de recherche de polymorphes peut avoir est la crise qui a frappé la compagnie Abbott en 1998 en lien avec le ritonavir utilisé contre le VIH<sup>9</sup>. Alors que le composé a été découvert en 1992, approuvé par la FDA en 1996 puis commercialisé, ce n'est seulement qu'en 1998 qu'un second polymorphe jusqu'alors inconnu de ce composé a commencé à apparaître dans la chaîne de production du médicament. Soudainement, les lots qui sortaient de la chaîne de production échouaient aux tests de dissolution et le composé actif précipitait hors de la solution médicamenteuse. La compagnie a alors dû mettre en suspens la production le temps d'étudier le nouveau polymorphe, puis de revoir leur processus de fabrication et la formulation de leur médicament. Suite à leurs études, ils ont découvert que la forme originale du composé avait une solubilité de 170 mg/mL dans une solution 1 : 3 eau :

éthanol alors que le nouveau polymorphe n'était soluble qu'à 30 mg/mL dans la même solution. Ces exemples démontrent bien le rôle fondamental que le polymorphisme joue dans les composés présents autour de nous et pourquoi l'étude du polymorphisme est un sujet qui a explosé en popularité au cours des 20 dernières années<sup>10</sup>.

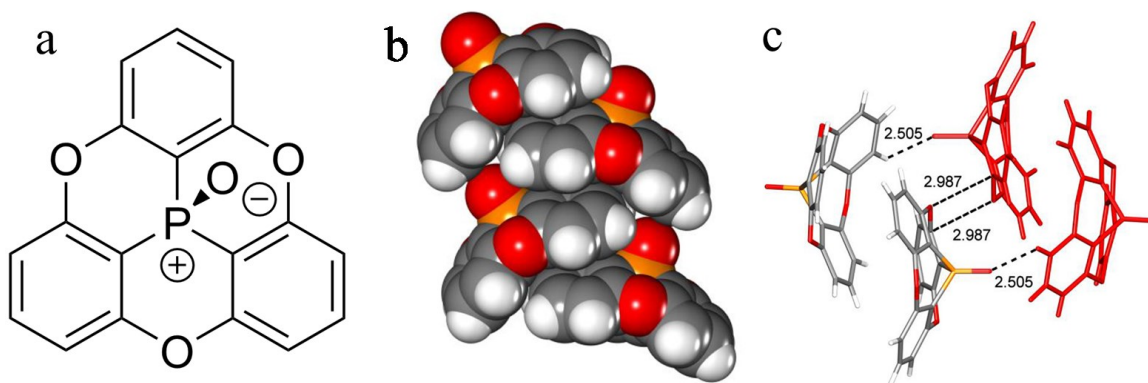
### 1.3 L'occurrence du polymorphisme

La proportion de molécules polymorphiques est sujette à débat, car la découverte de polymorphes dépend en grande partie du temps que les chercheurs ont à consacrer à la recherche de polymorphes. Cela peut varier de plusieurs années dans le cas de molécules comme ROY à l'absence d'étude pour une grande proportion des nouveaux composés. Alors que la Cambridge Structural Database (CSD), une banque de données qui recense les structures cristallines rapportées par des chercheurs à travers le monde, contient 37% de composés polymorphiques, les banques de données des compagnies pharmaceutiques Roche et Eli Lilly contiennent respectivement 53% et 66% de composés polymorphiques<sup>10</sup>. La tendance des compagnies pharmaceutiques à effectuer une recherche de polymorphes approfondie a certainement un rôle à jouer dans la disparité de ces chiffres, mais les différentes propriétés structurelles des molécules typiquement retrouvées dans ces différentes banques de données pourraient également avoir un rôle à jouer.

Alors quels facteurs déterminent donc le polymorphisme? Un fait bien établi est que la différence d'énergie entre les polymorphes qui peuvent être isolés et caractérisés se situe généralement dans une gamme rapprochée de 1 à 2 kcal/mol, avec près de 90% d'entre eux sous la barre des 1 kcal/mol<sup>10</sup>. Ainsi, une molécule doit généralement être en mesure d'adopter plusieurs empilements dont la différence en énergie se situe dans cette gamme. Toutefois, pour ce qui est des autres facteurs à considérer, cela est moins clair.

Tel que discuté précédemment, la flexibilité d'une molécule permet d'accommoder différents empilements et il semble naturel de penser que cela favoriserait le polymorphisme. C'est d'ailleurs une hypothèse qui a souvent été avancée par le passé par des chercheurs dans le domaine. Toutefois, l'étude de vastes banques de données cristallographiques a démontré qu'il n'existe aucune corrélation entre la flexibilité d'une molécule et sa capacité à générer des

polymorphes<sup>10,11</sup>. Les molécules rigides ont donc également le potentiel d'être polymorphiques malgré l'impossibilité de s'adapter à différents empilements. Bien souvent, c'est en fait là que réside la clé de leur capacité à être polymorphique. En effet, alors que les molécules flexibles peuvent adapter leur conformation pour arriver à un empilement plus stable, les molécules rigides qui ont une forme difficilement empilable ne peuvent pas s'adapter et sont forcées de cristalliser dans différents empilements qui sont parfois tous aussi défavorables les uns que les autres. La rigidité peut donc également favoriser le polymorphisme de façon alternative.



**Figure 5.** Un exemple de composé rigide à forme difficilement empilable : l'oxyde de phosphangulène. a) Structure moléculaire de l'oxyde de phosphangulène. b) Structure cristalline du polymorphe c. c) Structure cristalline du polymorphe a. Les lignes pointillées indiquent des interactions C-H $\cdots$ O et C $\cdots$ O avec la distance en angströms indiquée à côté<sup>12</sup>.

Un exemple de molécule hautement polymorphique qui profite de ce principe et dont le polymorphisme a été découvert récemment dans notre groupe de recherche est l'oxyde de phosphangulène (Figure 5)<sup>12</sup>. Effectivement, bien qu'elle ne possède pratiquement aucune flexibilité, cette molécule est l'une des très rares à posséder 5 polymorphes (ou plus) dont la structure a été résolue<sup>13</sup>. Sa structure moléculaire rappelle la forme d'un entonnoir dont la tige ne peut pas être pénétrée, ce qui en fait une forme difficile à empiler efficacement de manière à minimiser le vide. Dans sa structure cristalline, le polymorphe c (Figure 5b) est caractérisé par un empilement glissé des molécules de phosphangulène alors que les 4 autres polymorphes sont caractérisés par des empilements en coquilles d'huitres décalées (Figure 5c). Ces empilements sont donc tous presque aussi peu efficaces les uns que les autres. Un autre facteur important qui

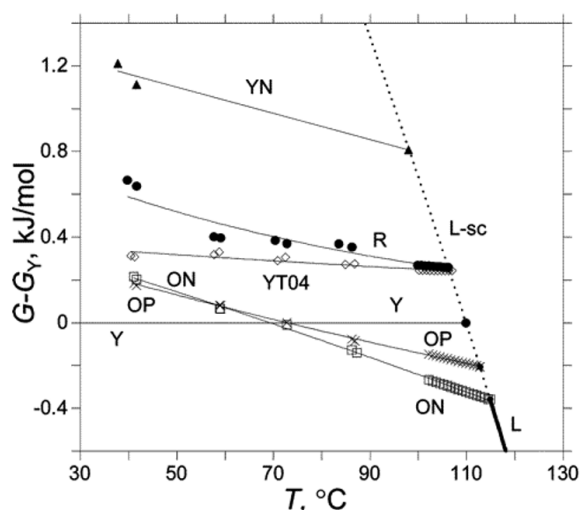
favorise le polymorphisme dans le cas présent est l'absence d'interactions intermoléculaires fortes et directionnelles telles que des ponts hydrogène dans les différents polymorphes. Effectivement, le polymorphe c participe seulement à de l'empilement  $\pi$  relativement faible et les autres polymorphes contiennent également seulement des interactions intermoléculaires faibles telles que des interactions C-H $\cdots$ O, ce qui ne favorise pas fortement un polymorphe par rapport aux autres.

Les exemples de ROY et de l'oxyde de phosphangulène démontrent bien comment la flexibilité et la rigidité peuvent à leur façon promouvoir le polymorphisme si les bonnes conditions sont réunies. Cependant, dans le cas du sulfide et du sélénide de phosphangulène, dont les structures moléculaires sont pratiquement identiques à l'oxyde, respectivement 2 et 3 polymorphes seulement ont été observés. Dans le cas de ROY, de nombreux dérivés à structure moléculaire semblable ont été préparés, principalement par Borchardt au cours des études résumées dans sa thèse de doctorat<sup>14</sup>. Bien que la majorité de ces dérivés soient polymorphiques, dans aucun cas plus de 4 polymorphes n'ont été associés à ces dérivés, ce qui est loin du compte obtenu avec ROY. Bien sûr, certains polymorphes de ROY ont demandés plusieurs années de recherche avant de se manifester, mais il y avait tout de même 6 polymorphes rapportés dès la publication initiale qui ont été préparés sans avoir recours à des techniques de cristallisation avancée<sup>15</sup>. Pour tenter de comprendre ce qui permet à certains composés tels que ROY et l'oxyde de phosphangulène d'accéder à d'aussi nombreuses formes cristallines alors que leurs proches dérivés ne le peuvent pas, ROY a été sujet de nombreuses études depuis sa découverte.

### **1.4 L'étude de la stabilité des polymorphes de ROY**

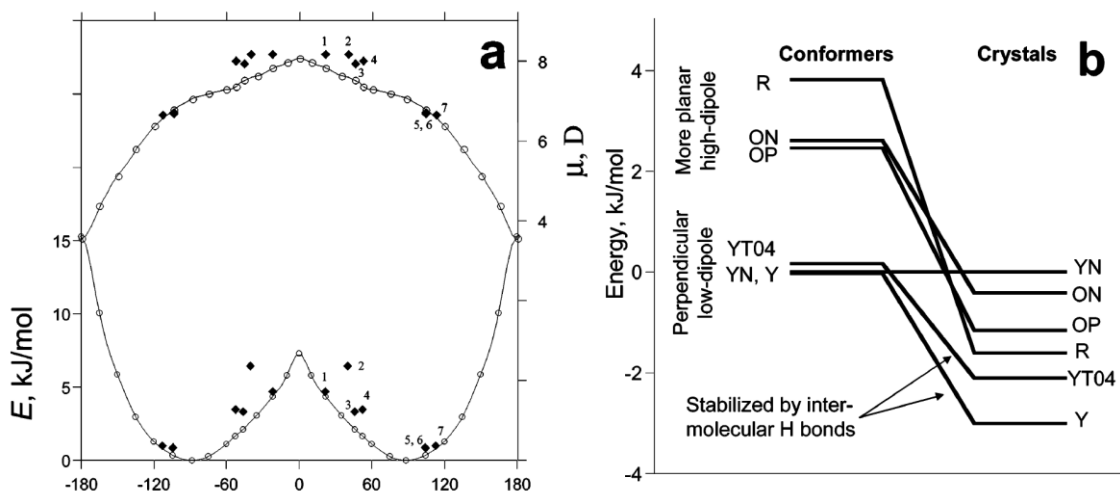
Les polymorphes de ROY ont été étudiés en détail au cours des 20 dernières années pour tenter de percer les secrets du polymorphisme. Ces études ont en grande partie été menées par le professeur Lian Yu, dont l'équipe a d'abord préparé un graphique qui résume la stabilité des polymorphes les uns par rapport aux autres. Pour ce faire, la DSC d'eutectiques formés entre ROY et différents composés a été utilisée afin de trouver l'enthalpie de fusion des polymorphes à différentes températures. À partir de ces données, l'énergie libre de chaque polymorphe a pu être calculée à différentes températures et une tendance a pu être extrapolée<sup>15</sup>. La Figure 6

résume la différence d'énergie libre entre 6 des polymorphes de ROY où le polymorphe Y est défini comme référence<sup>2</sup>.



**Figure 6.** Différence d'énergie libre (kJ/mol) entre 6 polymorphes de ROY en fonction de la température (°C). Chaque ligne représente la différence d'énergie libre extrapolée du polymorphe correspondant pour une température donnée par rapport au polymorphe Y<sup>2</sup>.

L'équipe de Yu a ensuite tenté de déterminer les facteurs responsables de la différence en énergie libre de ces polymorphes. En particulier, ils se sont intéressés à l'influence de la conformation de ROY et du moment dipolaire qui est associé à chacune de ces conformations. À l'aide d'outils informatiques, ils ont estimé l'énergie et le moment dipolaire des conformations adoptées par ROY pour chaque valeur d'angle de torsion C-N-C-S ( $\theta_{\text{hétéro}}$ ) entre 0 et 180°s en phase gazeuse (Figure 7a)<sup>2</sup>. Sans surprise, plus  $\theta_{\text{hétéro}}$  s'approche de 0 ou 180°, plus l'énergie conformationnelle est élevée en raison de l'encombrement stérique. Également, plus  $\theta_{\text{hétéro}}$  s'approche de 0°, plus le moment dipolaire est élevé en raison du positionnement des groupements CN et NO<sub>2</sub> dans le même plan et dans le même sens. Ce qui est intéressant cependant, c'est qu'il ne semble pas y avoir de corrélation particulière entre les polymorphes observés et l'énergie associée. Effectivement, les polymorphes R, ORP, OP et ON ont tous un moment dipolaire et une énergie conformationnelle qui sont particulièrement élevés et pourtant, ils ont été découverts dès la première publication au sujet de ROY et les polymorphes R et ON sont particulièrement communs en laboratoire.



**Figure 7.** a) Énergie conformationnelle  $E$  et moment dipolaire  $\mu$  calculé des conformères de ROY. Les polymorphes connus sont identifiés 1-R, 2-ORP, 3-OP, 4-ON, 5-Y, 6-YN, 7-YT04. b) Corrélation entre les énergies conformationnelles et cristallines<sup>2</sup>.

L'équipe de Yu a également préparé une figure reliant l'énergie conformationnelle en phase gazeuse des polymorphes de ROY à l'énergie conformationnelle de ces polymorphes dans leur structure cristalline respective (Figure 7b)<sup>2</sup>. Il est à noter que les disparités entre les énergies de cette figure et la Figure 6 proviennent principalement de la température élevée (sur l'échelle Kelvin) des mesures présentées à la Figure 6. Cette figure expose bien comment une conformation relativement défavorable par elle-même peut bâtir un cristal de moindre énergie qu'une conformation de faible énergie conformationnelle. En effet, les conformations avec un haut moment dipolaire favorisent les interactions dipôle-dipôle dans le cristal ce qui amène généralement une stabilisation accrue une fois sous la forme cristalline. De plus, différentes conformations peuvent ouvrir la porte à empilements plus efficaces ou à des interactions très favorables telles que des ponts hydrogène intermoléculaires qui sont observés dans les structures de YT04 et Y grâce à leur conformation plus perpendiculaire qui facilite l'accès au groupement N-H. Ainsi, une fois tous ces facteurs combinés, l'ordre de stabilité de ces conformations change complètement dans le cristal. Le cas de YN, qui est presque autant stable que Y en phase gazeuse, mais devient le moins stable de tous sous forme cristalline, est particulièrement frappant. La conclusion de tout cela est qu'encore une fois, aucun facteur clair qui encourage le polymorphisme ne peut être dégagé. Ce n'est qu'en combinant une multitude de facteurs peu déterminants par eux-mêmes que le résultat final émerge.

## 1.5 La prédiction computationnelle des structures de ROY

Puisqu'il ne semble pas possible de dégager des facteurs qui influencent clairement le polymorphisme par eux-mêmes, de nombreux chercheurs se sont tournés vers la chimie computationnelle pour tenter de ficeler ensemble tout ce que nous savons afin de prédire le polymorphisme. Dans le cas de ROY, une large étude a été menée par Vasileiadis et ses collègues afin de tester l'efficacité de la prédiction computationnelle *ab initio* et de tenter de prédire des futurs polymorphes qui seraient accessibles<sup>16</sup>. Ce sont près de 400 000 structures potentielles qui ont été analysées lors de cette étude. Une liste finale de 745 structures potentielles a été publiée en ordre de stabilité, parmi lesquelles tous les 7 polymorphes de ROY alors résolus à l'époque se situaient entre les positions 1 et 127 et 4 des polymorphes résolus se situaient dans le top 6 (Tableau 2).

**Tableau 2.** Liste des six structures de ROY potentielles les plus stables selon les calculs de Vasileiadis et al.<sup>16</sup>.

Rang de la structure prédite	Polymorphe correspondant	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Énergie (kJ/mol)
1	YN	1.457	-127.83
2	Y	1.472	-126.87
3		1.414	-125.07
4	R	1.437	-124.78
5	YT04	1.477	-124.62
6		1.428	-124.13

Malgré tout, la performance des méthodes de prédiction de structures demeure très limitée et les résultats peu fiables. En effet, la correspondance entre les valeurs calculées et expérimentales est plutôt faible. Les auteurs commentent d'ailleurs que «l'ordre de stabilité relative des polymorphes calculée n'est de toute évidence pas concordante avec les données expérimentales». En plus de cela, ces «prédictions» ont été calculées après la découverte des polymorphes, donc les paramètres utilisés pour les calculs ont pu être optimisés en se basant sur le résultat attendu. De plus, de nombreuses structures prédites n'ont jamais été obtenues, quoique cela pourrait également être attribuable au manque de connaissances expérimentales



afin de produire à ces différents polymorphes. Une étude computationnelle plus récente conduit à des conclusions similaires, les auteurs mentionnant entre autres dans leur article «en fait, la différence en énergie ORP-YT04 est erronée par 11 kJ/mol!»<sup>17</sup>. Les connaissances théoriques actuelles auront donc besoin d'évoluer grandement avant que la prédiction de polymorphes ne devienne fiable. Un point en faveur de la prédiction computationnelle de polymorphes cependant est que malgré le manque de précision, ces méthodes arrivent bel et bien à prédire la structure de certains polymorphes avant leur découverte. Effectivement, deux nouvelles structures cristallines de ROY seront présentées au cœur de ce mémoire, et il se trouve que ces dernières ont été prédites 7 ans plus tôt dans l'étude de Vasileiadis. Les structures en question occupent les rangs 24 et 144. Ainsi, avec le progrès incessant des méthodes computationnelles, il n'est pas impossible que la prédiction de polymorphes de cette manière devienne presque sans faille dans le futur.

### 1.6 L'aspect cinétique de la cristallisation

Un autre facteur critique, qui n'a pas été mentionné jusqu'à présent et qui n'est pas actuellement pris en compte par la plupart des études computationnelles, influence également la formation de cristaux. Il s'agit de la cinétique. En effet, tout comme une réaction chimique, le polymorphisme dépend à la fois d'un facteur cinétique que d'un facteur thermodynamique. Tel que déjà évoqué à plusieurs reprises ci-dessus, pour des conditions données, il existera toujours un polymorphe plus stable que tous les autres au niveau thermodynamique. Ce sera le polymorphe qui, entre autres, aura la meilleure combinaison d'un empilement qui minimise le vide, minimise les dipôles et maximise les interactions électrostatiques favorables telles que les ponts hydrogène, les interactions C-H $\cdots$  $\pi$  ou l'empilement  $\pi$ . Toutefois, la formation de cet empilement thermodynamiquement favorable peut être cinétiquement défavorable si, par exemple, la molécule doit passer par une conformation très haute en énergie avant d'atteindre la conformation favorisée.

Un exemple formidable de la barrière cinétique qui entre en jeu dans la formation de polymorphes est présenté dans la récente étude du polymorphe OP de ROY sous différentes conditions de température et de pression par Funnell et ses collègues<sup>18</sup>. Au cours de cette étude,

le polymorphe OP a été soumis à une pression allant jusqu'à 9.3 GPa (92 000 atm) et à une température allant jusqu'à 40 K (-233 °C). Malgré tout, aucune conversion polymorphique n'a été observée, seulement une contraction de la structure cristalline avec l'augmentation de pression. Cela est particulièrement remarquable étant donné que le polymorphe OP n'est définitivement pas le polymorphe de plus haute densité, donc il pourrait gagner en stabilité suite à une conversion. En comparaison, lorsque le polymorphe YN est accidentellement légèrement comprimé en laboratoire, en le recueillant avec une spatule par exemple, il s'ensuit une conversion rapide vers le polymorphe R. Cette conversion s'effectue également par elle-même lorsqu'un échantillon de YN est laissé à pression et température ambiante pendant quelques semaines sans aucun stimulus particulier.

La barrière cinétique a également pour conséquence que les solvants ont une influence significative sur la génération de polymorphes. En effet, les interactions entre un composé et le solvant ainsi que la polarité des solvants influencent la stabilité des différentes conformations qu'une molécule peut adopter en solution. Ainsi, différents solvants ont tendance à générer différents polymorphes. Toutefois, cela ne demeure qu'une tendance. En effet, une molécule comme ROY peut cristalliser spontanément sous 6 polymorphes différents dans un même solvant : l'éthanol<sup>15</sup>. Un facteur qui joue un rôle important dans ce cas-ci est la concentration qui tend à favoriser certains polymorphes plus que d'autres<sup>19</sup>. Cela est fondamentalement impossible à contrôler parfaitement puisque la cristallisation en soi cause une variation de la concentration, mais le phénomène est particulièrement important dans les solutions sursaturées où la concentration chute drastiquement suite à la nucléation d'un polymorphe.

Malgré les connaissances actuelles de l'effet de la concentration sur la sélection de polymorphes, en pratique cela n'offre que peu de sélectivité et de reproductibilité. Une façon plus efficace d'influencer la sélection de polymorphes est de manipuler directement la barrière cinétique principale dans la formation d'un cristal : la nucléation. La nucléation est la formation d'un petit amas constitué seulement de quelques molécules organisées dans l'empilement qui constituera le cristal en formation. Cela se produit généralement à partir de matériel amorphe, que ce soit une phase liquide, une phase gazeuse ou un solide dissout en solution. Cependant, la nucléation d'un solide cristallin à partir d'un différent polymorphe peut également avoir lieu tel qu'il sera décrit plus loin. Un grand mystère entoure la nucléation. C'est un phénomène dont l'origine et le déroulement exact ne sont toujours pas compris à l'heure actuelle<sup>20</sup>. De plus, c'est

un phénomène qui ne peut jusqu'à présent pas être répliqué de façon identique dans des échantillons préparés de façon qui semble identique. La théorie généralement acceptée actuellement est un mécanisme en deux étapes<sup>21</sup>. D'abord, un amas de molécules désorganisées se forme sur une surface solide, ce qui réduit grandement la barrière énergétique à surmonter. Ensuite, la nucléation de l'arrangement moléculaire qui deviendra un cristal se forme à partir de cet amas de molécules. Les détails entourant la formation de cet amas et l'amorçage de la nucléation demeurent cependant mal compris. Cela est particulièrement problématique pour l'étude de l'origine des polymorphes, car la sélection du polymorphe formé découle de la nucléation, bien qu'il est estimé que dans certain cas, un noyau mixte est formé et que la sélection du polymorphe formé s'effectue plus tard<sup>20</sup>. Ainsi, avant qu'une prédiction efficace du polymorphisme ne soit possible, il faudra sans doute que le mystère de la nucléation soit résolu au préalable. Un fait bien connu cependant, c'est qu'une manière relativement efficace pour faciliter la cristallisation et d'en manipuler le résultat est d'avoir recours à l'ensemencement (seeding).

### **1.7 L'ensemencement (seeding)**

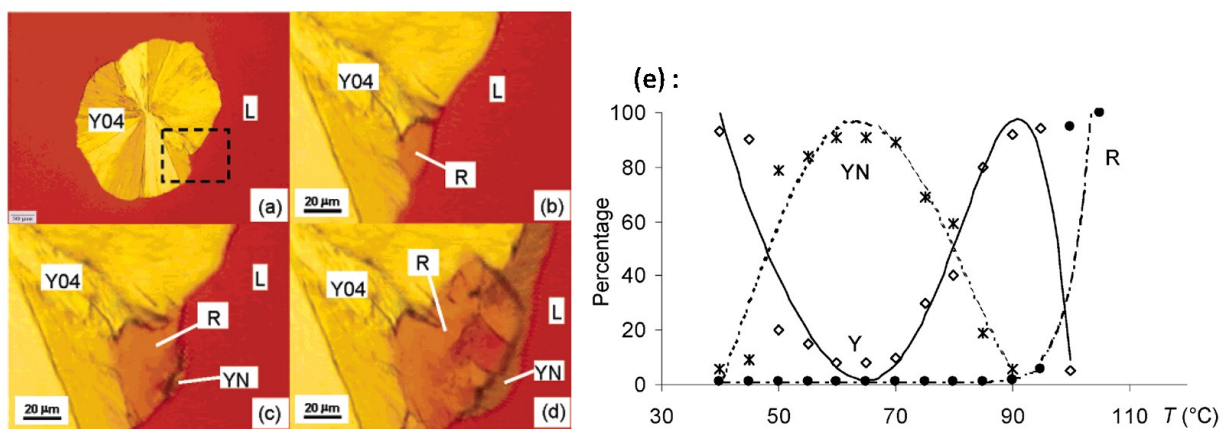
Le seeding consiste à ajouter volontairement un solide pour amorcer la formation d'un cristal. Le principe de fonctionnement du seeding est qu'en fournissant un centre de nucléation (seed), la barrière cinétique qu'un composé doit surmonter pour cristalliser se trouve réduite. Cela est à peu près l'équivalent d'utiliser un catalyseur pour effectuer une réaction chimique. On distingue principalement deux types de seeding : l'homoseeding et le pseudoseeding. L'homoseeding consiste à utiliser un fragment de cristal de la molécule que l'on cherche à cristalliser pour servir de centre de nucléation. Ainsi, le composé n'a pas besoin de surmonter la barrière cinétique pour former son propre centre de nucléation, il se contente essentiellement de continuer de bâtir le cristal déjà existant qui a été utilisé comme centre de nucléation dans la majorité des cas. Il s'agit d'une méthode simple et très efficace pour contrôler le résultat d'une cristallisation. Malgré tout, même en ayant recours à l'homoseeding, le résultat d'une cristallisation n'est pas assuré en raison du phénomène de nucléation croisée tel qu'il sera discuté un peu plus loin. Le second type de seeding est le pseudoseeding qui consiste à utiliser

une surface qui ne correspond pas au cristal ciblé comme centre de nucléation. Généralement, il ne s'agit pas du même composé et il est estimé que la nucléation est favorisée par la présence d'un arrangement répétitif de groupements fonctionnels qui permettent d'établir des interactions électrostatiques avec la molécule d'intérêt dans un arrangement spatial bien défini<sup>22</sup>. Les possibilités de surfaces utilisables pour le pseudoseeding sont pratiquement infinies. Les surfaces ayant été utilisées pour le pseudoseeding incluent entre autres des zéolites, des cheveux, des minéraux, des cristaux d'autres composés, des polymères, des nanotubes de carbone, des poils de chevaux et des algues séchés<sup>23</sup>.

Le pseudoseeding est en fait généralement considéré comme étant à l'origine de toute nucléation qui ne se produit pas par heteroseeding, incluant la nucléation « spontanée » où aucun centre de nucléation n'a été volontairement mis en contact avec l'échantillon. Parmi les principales surfaces qui sont suspectées d'être à l'origine des nucléations «spontanées», on retrouve les diverses particules de poussière qui flottent dans l'air partout autour de nous et se retrouvent certainement dans la majorité des échantillons soumis à la cristallisation, les imperfections des contenants dans lesquels se déroulent les cristallisations telles que les rayures des contenants en verre provenant de l'usure normale et fondamentalement n'importe quelle surface qui se retrouve en contact avec un composé lors de la cristallisation<sup>23</sup>.

Malgré la possibilité d'induire la cristallisation avec une sélectivité améliorée grâce au seeding, il existe un phénomène qui complique davantage les choses : la nucléation croisée. Tel que mentionné ci-dessus, «la nucléation d'un solide cristallin à partir d'un différent polymorphe peut également avoir lieu». C'est un phénomène qui peut potentiellement se produire chez tous les composés polymorphiques, mais il est particulièrement fréquent et étudié dans le cas de ROY. Effectivement, l'équipe de Lian Yu a identifié et étudiée de nombreux cas de nucléations croisées se produisant avec ROY<sup>24</sup>. Un cas particulièrement bien imagé est présenté à la Figure 8 a-d. La nucléation du polymorphe Y04 de ROY est d'abord observée, suivie de la nucléation croisée du polymorphe R à partir du polymorphe Y04, puis ensuite d'une seconde nucléation croisée du polymorphe YN sur le polymorphe R. Il est plutôt surprenant de voir deux polymorphes nucléés à partir de la surface de polymorphes différents lors d'une seule cristallisation en l'espace de quelques minutes. Ce qui est encore plus particulier dans cet exemple est que le polymorphe YN effectue une nucléation croisée sur R, malgré le fait que ce dernier est un polymorphe largement plus stable thermodynamiquement. Effectivement, tel que

mentionné précédemment, YN se transforme typiquement spontanément en R à température et pression ambiantes en quelques semaines. Les auteurs, loin d'être en mesure d'expliquer l'origine du phénomène, attribuent néanmoins cette nucléation croisée d'un polymorphe moins stable à un facteur cinétique. Effectivement, ils ont déterminé que seuls les polymorphes qui sont capables de croître à une vitesse semblable ou supérieure au polymorphe d'origine peuvent résulter d'une nucléation croisée. Ils ont également observé que la nucléation croisée est partiellement sélective. En effet, certains polymorphes seedent seulement la nucléation croisée d'un autre polymorphe en particulier, tel que OP qui seed seulement lui-même ou Y. D'autres polymorphes ne seedent jamais d'autres polymorphes par nucléation croisée, ce qui est le cas de YN. Finalement, certains polymorphes peuvent seeder plusieurs différents polymorphes par nucléation croisée : c'est le cas de R qui peut seeder à la fois Y ou YN par nucléation croisée (Figure 8e). Finalement, ils ont également observé que le résultat des nucléations croisées dépend fortement de la température. Par exemple, R seed majoritairement Y de 20 °C à 50 °C et de 80 °C à 100 °C, majoritairement YN de 50 °C à 80 °C et majoritairement R de 95 °C à 100 °C (Figure 8e).



**Figure 8.** Exemples de nucléation croisée de ROY<sup>24</sup>. (a) Apparition initiale du polymorphe Y04. (b) 1 minute plus tard. (c) 2 minutes plus tard. (d) 3 minutes plus tard. L = liquide. (e) Polymorphe résultant du seeding de ROY fondu en surfusion à partir d'un fragment de cristal du polymorphe R en fonction de la température.

La conséquence de tous ces facteurs qui influencent la génération de polymorphes est qu'il arrive souvent que 3 à 4 polymorphes différents coexistent dans un échantillon où ROY est cristallisé et que la génération d'un polymorphe souhaité de façon 100% reproductible est souvent impossible, autant pour ROY que pour tous les composés en général. De plus, la prédiction fiable du polymorphisme et des structures cristallines est actuellement impossible. Pour citer la conclusion d'une étude sur les facteurs qui favorisent le polymorphisme : «The truth remains that polymorphism is unpredictable on the basis of molecular structure»<sup>10</sup>. Cependant, ces années d'études intensives du polymorphisme ont démontré qu'il est possible de trouver certaines conditions particulières où l'obtention sélective et reproductible d'un polymorphe devient possible et ont permis d'améliorer la sélectivité de la cristallisation ainsi que la capacité de découvrir de nouveaux polymorphes expérimentalement. Par exemple, l'homoseeding de ROY en surfusion en haut de 85 °C avec le polymorphe OP résultera en la formation d'OP plus de 99% du temps.

### **1.8 L'historique de découverte des polymorphes de ROY et les tentatives de préparer de nouveaux polymorphes**

Maintenant que les concepts de polymorphisme et de cristallisation ont été expliqués en détail en se basant sur l'étude des polymorphes de ROY, voici l'historique de découverte des différents polymorphes de ROY. Malgré le fait que ROY est connu pour ses 7 structures cristallines précédemment résolues, de nombreux polymorphes dont la structure n'a pas pu être obtenue par XRD (X-Ray Diffraction; diffraction des rayons X) ont été observés par les scientifiques lors de la recherche de polymorphes additionnels. Ceux-ci ont généralement été caractérisés par leur aspect, mais également par leurs bandes Raman distinctives et même par PXRD (Powder X-Ray Diffraction : diffraction des rayons X de poudre) dans certains cas. Initialement, la cristallisation de 6 polymorphes à partir de solutions dans des solvants communs a été observée : ON, Y, R, YN, ORP et OP (Tableau 3)<sup>3,15</sup>. Par la suite, un polymorphe à la structure non résolue, RPL, a été observé lors de la déposition de vapeurs de ROY sur la surface de cristaux uniques (single crystals) d'acide succinique<sup>25</sup>. Ensuite, des expériences de cristallisation spontanée de ROY en surfusion ont permis de générer 4 nouveaux polymorphes :

Y04, YT04, R05 et PO13<sup>2,26</sup>. Parmi ceux-ci, seulement la structure de YT04 a été précédemment résolue (Tableau 3). En tout, cela fait 11 polymorphes connus jusqu'à ce jour, dont 7 dont la structure a été résolue par diffraction des rayons X.

**Tableau 3.** Données cristallographiques et informations variées caractérisant les 7 polymorphes de ROY dont la structure a précédemment été résolue par XRD<sup>3</sup>.

form	Y	YT04	R	OP	ON	YN	ORP
crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic	triclinic	orthorhombic
space group [No.]	$P2_1/n$ [14]	$P2_1/n$ [14]	$P\bar{1}$ [2]	$P2_1/n$ [14]	$P2_1/c$ [14]	$P\bar{1}$ [2]	$Pbca$ [61]
description	yellow prism	yellow prism	red prism	orange plate	orange needle	yellow needle	orange-red plate
$a$ , Å	8.5001	8.2324	7.4918	7.9760	3.9453	4.5918	13.177
$b$ , Å	16.413	11.8173	7.7902	13.319	18.685	11.249	8.0209
$c$ , Å	8.5371	12.3121	11.9110	11.676	16.3948	12.315	22.801
$\alpha$ , deg	90	90	75.494	90	90	71.194	90
$\beta$ , deg	91.767	102.505	77.806	104.683	93.830	89.852	90
$\gamma$ , deg	90	90	63.617	90	90	88.174	90
$Z$	4	4	2	4	4	2	8
$D_{cal}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.447	1.473	1.438	1.435	1.428	1.431	1.429
$\theta$ (deg)	104.7	112.8	21.7	46.1	52.6	104.1	39.4
$\nu_{OH}$ , cm <sup>-1</sup>	2231	2224	2212	2226	2224	2222	2217
mp, °C	109.8	106.9	106.2	112.7	114.8	99	97
$\Delta H_m$ , kJ/mol	27.2	26.6	26.0	25.5	25.1	24.2	24.2
$H - H_r$ , kJ/mol <sup>b</sup>	0	0.9	1.4	1.9	2.6	3.0	4.1

<sup>a</sup> Empirical formula C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. MW = 259.29. The structures were determined at 20–23 °C. <sup>b</sup> From fitting melting and eutectic melting data.

Diverses méthodes supplémentaires ont été utilisées afin d'essayer de générer de nouveaux polymorphes ou de sélectionner un polymorphe désiré. Une de ces méthodes est la conversion polymorphique thermique<sup>15</sup>, une méthode qui consiste à chauffer les polymorphes moins stables thermodynamiquement afin de favoriser leur conversion spontanée en un polymorphe plus stable. Cela a permis de transformer des polymorphes connus de ROY en d'autres polymorphes connus, mais aucun nouveau polymorphe n'a été découvert ainsi. Une autre méthode est la cristallisation en présence d'additifs de structure semblable à ROY en solution<sup>14</sup>. Il a été observé que les additifs avaient effectivement un effet sur la morphologie des cristaux obtenus et sur la sélectivité des polymorphes obtenus, mais aucun nouveau polymorphe n'a été obtenu ainsi. Une autre approche particulièrement efficace est une variante du pseudoseeding : la cristallisation sur polymères. Il a en effet été observé que 6 polymorphes de ROY pouvaient être obtenus en cristallisant une solution de ROY dans l'éthanol sur une librairie de divers polymères<sup>27</sup>. De plus, une sélectivité très accrue des polymorphes générés par la nucléation sur polymères a été rapportée<sup>22,27</sup>. Le résultat le plus important de cette stratégie fut

## Chapitre 1. Introduction

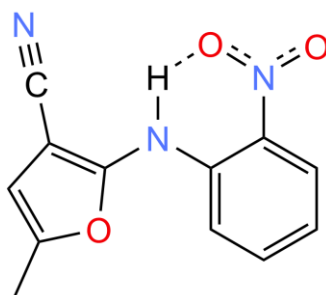
cependant la découverte d'un 4<sup>e</sup> et nouveau polymorphe du composé pharmaceutique carbamazépine<sup>27</sup>. Cette méthode a donc beaucoup de potentiel pour la découverte de polymorphes bien qu'elle n'ait pas donné un nouveau polymorphe de ROY pour l'instant.



## 1.9 Objectifs de cette étude

C'est dans ce contexte que s'est amorcé ce projet sur le polymorphisme avec comme objectif d'étudier plus en détail les facteurs qui influencent le polymorphisme ainsi que de générer, si possible, de nouveaux polymorphes de ROY caractérisables par XRD. Tel que résumé précédemment, le polymorphisme de ROY a été étudié intensivement par les chercheurs en polymorphisme au cours des 20 dernières années. Au cours de ces années, ce composé a été soumis à toutes les méthodes classiques utilisées pour générer des polymorphes et influencer la cristallisation. De plus, ROY a été utilisé comme sujet d'étude par de nombreux chercheurs pour tester leurs nouvelles idées visant à générer et sélectionner de nouveaux polymorphes tel que l'utilisation de bibliothèques de polymères. Ainsi, ce composé allait procurer un test rigoureux aux idées que nous avons en tête pour influencer la cristallisation. N'importe quelle méthode qui permettrait d'obtenir un nouveau polymorphe aurait automatiquement fait ses preuves comme permettant d'obtenir un résultat précédemment inaccessible avec les méthodes classiques et une grande partie des récentes idées de la communauté scientifique dans le domaine.

Pour accomplir ces buts, un nouveau dérivé de ROY a été synthétisé en utilisant une approche significativement différente de ce qui a été testé par le passé : modifier l'identité de l'hétérocycle en échangeant un atome de soufre pour un atome d'oxygène. C'est ainsi qu'après une synthèse particulièrement éprouvante est né le dérivé furane de ROY : FuROY (Figure 9). Ce dérivé a la particularité de posséder une distorsion à la fois subtile et significative de sa structure moléculaire par rapport à ROY. Nous espérons que cela permettrait d'assurer une bonne compatibilité entre ROY et FuROY tout en assurant que la cristallisation se comporterait de façon différente dans le but d'affecter la cristallisation de ROY et de sonder l'effet d'une telle modification sur le polymorphisme.



**Figure 9.** Structure moléculaire de FuROY.

## Références du chapitre 1

1. Brog, J.-P., Chanez, C.-L., Crochet, A. & Fromm, K. M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. *RSC Advances* **3**, 16905-16931, (2013).
2. Chen, S., Guzei, I. A. & Yu, L. New Polymorphs of ROY and New Record for Coexisting Polymorphs of Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 9881-9885, (2005).
3. Yu, L. Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, and Yellow Crystals. *Acc. Chem. Res.* **43**, 1257-1266, (2010).
4. Roth, K. Von Vollmilch bis Bitter, edelste Polymorphie. **39**, 416-428, (2005).
5. Diao, Y., Lenn, K. M., Lee, W.-Y., Blood-Forsythe, M. A., Xu, J., Mao, Y., Kim, Y., Reinspach, J. A., Park, S., Aspuru-Guzik, A., Xue, G., Clancy, P., Bao, Z. & Mannsfeld, S. C. B. Understanding Polymorphism in Organic Semiconductor Thin Films through Nanoconfinement. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 17046-17057, (2014).
6. Chung, H. & Diao, Y. Polymorphism as an emerging design strategy for high performance organic electronics. *Journal of Materials Chemistry C* **4**, 3915-3933, (2016).
7. Haleblian, J. & McCrone, W. Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **58**, 911-929, (1969).
8. Lee, A. Y., Erdemir, D. & Myerson, A. S. Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. **2**, 259-280, (2011).
9. Chemburkar, S. R., Bauer, J., Deming, K., Spiwek, H., Patel, K., Morris, J., Henry, R., Spanton, S., Dziki, W., Porter, W., Quick, J., Bauer, P., Donaubaer, J., Narayanan, B. A., Soldani, M., Riley, D. & McFarland, K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Organic Process Research & Development* **4**, 413-417, (2000).
10. Cruz-Cabeza, A. J., Reutzel-Edens, S. M. & Bernstein, J. Facts and fictions about polymorphism. *Chemical Society Reviews* **44**, 8619-8635, (2015).
11. Kersten, K., Kaur, R. & Matzger, A. Survey and analysis of crystal polymorphism in organic structures. *IUCrJ* **5**, 124-129, (2018).
12. Heskia, A., Maris, T. & Wuest, J. D. Foiling Normal Patterns of Crystallization by Design. Polymorphism of Phosphangulene Chalcogenides. *Crystal Growth & Design* **19**, 5390-5406, (2019).
13. López-Mejías, V., Kampf, J. W. & Matzger, A. J. Nonamorphism in Flufenamic Acid and a New Record for a Polymorphic Compound with Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 9872-9875, (2012).
14. Borchardt, T. B. *The derivatization, solid-state characterization, and crystallization of a pharmaceutical precursor that expresses color polymorphism in the solid-state*, Purdue University, (1997).
15. Yu, L., Stephenson, G. A., Mitchell, C. A., Bunnell, C. A., Snorek, S. V., Bowyer, J. J., Borchardt, T. B., Stowell, J. G. & Byrn, S. R. Thermochemistry and Conformational Polymorphism of a Hexamorphic Crystal System. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 585-591, (2000).

16. Vasileiadis, M., Kazantsev, A. V., Karamertzanis, P. G., Adjiman, C. S. & Pantelides, C. C. The polymorphs of ROY: application of a systematic crystal structure prediction technique. *Acta Crystallogr B* **68**, 677-685, (2012).
17. Nyman, J., Yu, L. & Reutzel-Edens, S. M. Accuracy and reproducibility in crystal structure prediction: the curious case of ROY. *CrystEngComm* **21**, 2080-2088, (2019).
18. Funnell, N. P., Bull, C. L., Ridley, C. J. & Capelli, S. Structural behaviour of OP-ROY at extreme conditions. *CrystEngComm* **21**, 4473-4483, (2019).
19. Gnutzmann, T., Nguyen Thi, Y., Rademann, K. & Emmerling, F. Solvent-Triggered Crystallization of Polymorphs Studied in Situ. *Crystal Growth & Design* **14**, 6445-6450, (2014).
20. Sear, R. What do crystals nucleate on? What is the microscopic mechanism? How can we model nucleation? *MRS Bulletin* **41**, 363-368, (2016).
21. Kovács, T. & Christenson, H. K. A two-step mechanism for crystal nucleation without supersaturation. *Faraday Discussions* **159**, 123-138, (2012).
22. Diao, Y., Whaley, K. E., Helgeson, M. E., Woldeyes, M. A., Doyle, P. S., Myerson, A. S., Hatton, T. A. & Trout, B. L. Gel-Induced Selective Crystallization of Polymorphs. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 673-684, (2012).
23. Zhou, R.-B., Cao, H.-L., Zhang, C.-Y. & Yin, D.-C. A review on recent advances for nucleants and nucleation in protein crystallization. *CrystEngComm* **19**, 1143-1155, (2017).
24. Chen, S., Xi, H. & Yu, L. Cross-Nucleation between ROY Polymorphs. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17439-17444, (2005).
25. Mitchell, C. A., Yu, L. & Ward, M. D. Selective Nucleation and Discovery of Organic Polymorphs through Epitaxy with Single Crystal Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10830-10839, (2001).
26. Gushurst, K. S., Nyman, J. & Boerrigter, S. X. M. The PO13 crystal structure of ROY. *CrystEngComm* **21**, 1363-1368, (2019).
27. Price, C. P., Grzesiak, A. L. & Matzger, A. J. Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5512-5517, (2005).

# *Chapitre 2.*

# *Publication*

# **ROY reclaims its crown: New ways to increase polymorphic diversity**

**Alexandre Lévesque, Thierry Maris, and James D. Wuest\***

Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec H3C  
3J7 Canada

\*E-mail: [james.d.wuest@umontreal.ca](mailto:james.d.wuest@umontreal.ca)

Article soumis à Nature en janvier 2020.

Contributions :

Alexandre Lévesque : A planifié et effectué les synthèses, les expériences de cristallisation, de Raman, de RMN et de DSC. A écrit l'article en étroite collaboration avec James D. Wuest.

Thierry Maris : A résolu les structures par XRD, a analysé et comparé ces dernières avec la littérature et a collaboré à la rédaction touchant ce sujet.

James D. Wuest : A défini les cibles du projet, a conseillé Alexandre durant le projet et a écrit l'article en étroite collaboration avec Alexandre.

## Abstract

**Chemical compounds that exist in multiple crystalline forms are said to exhibit polymorphism. Polymorphs have the same composition, but their structures and properties can vary markedly. In many fields, conditions for crystallizing compounds of interest are screened exhaustively to generate as many polymorphs as possible, from which the most advantageous form can be selected. Here we report a new way to increase polymorphic diversity, based on crystallization induced by suitably designed mixed-crystal seeds. The efficacy of the method has been demonstrated by using it to produce new polymorphs of the benchmark compound ROY as single crystals structurally characterized by X-ray diffraction. This allows ROY to reclaim a share of the crown as the most polymorphic compound in the Cambridge Structural Database (CSD).**

## Introduction

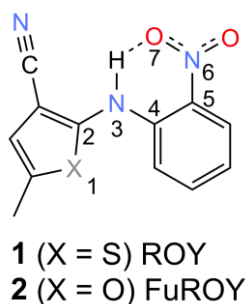
Polymorphism has been known for centuries but remains poorly understood.<sup>1</sup> The phenomenon has great practical importance, because forms can differ in solubility, melting point, density, color, and other basic properties. As a result, controlling polymorphism is a central preoccupation in many fields. For example, solid forms with varying solubility are sought to adjust the bioavailability of drugs, foodstuffs, and agrochemicals. Polymorphs of pigments can differ usefully in color, and forms of explosive solids can be selected to resist inadvertent detonation. In many fields, crystallizations of compounds of interest are examined exhaustively to uncover the widest possible range of forms. When a previously unknown polymorph is discovered, it can be patented as a new form of matter. For these reasons, polymorphism is a subject of vital importance, and significant resources are deployed in the search for new crystalline forms.

In principle, even simple compounds can crystallize in an infinite number of ways, differing in details such as the conformations of individual molecules and their arrangement in space relative to neighbors. Polymorphs will differ in free energy, but one will be thermodynamically most stable under particular defined conditions. In general, polymorphs that can be isolated and characterized vary little in energy ( $\leq 1\text{--}2$  kcal/mol),<sup>1,2</sup> and potential forms that fall well outside this range become virtually inaccessible. In this way, the infinite number of theoretical possibilities is reduced to a finite set of realistic options.

Empirical knowledge of polymorphism can be augmented by insights gleaned from using computational methods to predict how compounds will crystallize.<sup>3-5</sup> Computational approaches are increasingly powerful but are still impractical or unreliable in many situations, such as when crystals are composed of molecules that are large, have many degrees of conformational freedom, or pack to form structures with complex unit cells or asymmetric units. When dependable computational analyses are feasible, however, they typically confirm that numerous polymorphs lie within a few kcal/mol of the most stable form. This is consistent with the conjecture of McCrone, who famously opined "...that every compound has different polymorphic forms and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and energy spent in research on that compound."<sup>6</sup>

Nevertheless, many compounds have been crystallized under diverse conditions, yet only one form has been observed so far. Moreover, analysis of the CSD, which is the world's largest collection of reported structures of organic/organometallic substances and now includes more than one million entries, shows that only about 37% of molecular compounds are known to be polymorphic.<sup>7,8</sup> A recent analysis of the database identified merely 13 compounds (0.0013%) existing in more than four fully characterized forms.<sup>9</sup> One of the most polymorphic in this elite set, 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]thiophene-3-carbonitrile (**1**), is used to synthesize the antipsychotic drug olanzapine and is known as ROY because of the red, orange, and yellow colors of its various polymorphs. The polymorphism of ROY has been scrutinized intensely for over two decades,<sup>10-29</sup> both experimentally and computationally, and 7 forms have been structurally characterized by single-crystal X-ray diffraction.<sup>24</sup> Only aripiprazole (9

forms),<sup>30</sup> flufenamic acid (8 forms),<sup>9</sup> and galunisertib (7 forms)<sup>31</sup> are known to be similarly polymorphic.



**Figure 10.** The molecular structures of ROY and FuROY, with atomic numbering used.

In sum, molecules can usually crystallize in numerous energetically-accessible ways, yet few compounds have been shown to be highly polymorphic, and in no cases have more than 9 forms been structurally characterized by single-crystal X-ray diffraction. This paradox shows that current ways to access latent polymorphic diversity are inadequate. Many techniques of crystallization have evolved during centuries of study and are compiled in books,<sup>32–34</sup> yet new tools are needed to expand the range of forms available. The targets include not only less stable polymorphs but even the most stable forms, which can be hard to obtain if their crystallization is kinetically disfavored. In the quest for new forms, empirical approaches must lead the way; computational methods can provide useful guidance, but they do not reveal how potential polymorphs can be made.

The mechanism of crystallization remains mysterious, even though the phenomenon is commonplace. It appears to proceed by nucleation,<sup>35–37</sup> in which components associate to form an aggregate large enough to ensure that further growth is energetically more favorable than dissociation. Nucleation is often a heterogeneous phenomenon involving contact with surfaces that have an affinity for the compounds undergoing crystallization and thereby facilitate their



initial aggregation. This is the basis for the widespread practice of inducing crystallization by homoseeding, in which compounds in supersaturated solutions, supercooled melts, or other states are exposed to existing crystals of the same composition. Homoseeding is particularly effective because the surfaces of the seeds are favorably ordered and identical in composition to the compounds being crystallized.

Homoseeding helps initiate crystallization predictably and typically yields new crystals with the structure of the seeds, although different polymorphs can occasionally arise. In the well-studied case of ROY, for example, seeds of the Y polymorph (yellow prisms) induce crystallization of the same form, but the R form (red prisms) can trigger nucleation of the YN polymorph (yellow needles).<sup>23</sup> Better suited than homoseeding as a source of polymorphic diversity are crystallizations induced by intentionally introducing foreign surfaces, which can have various degrees of order and affinity for compounds of interest. Potentially useful surfaces include those created by depositing polymers or molecular monolayers on various solid supports.<sup>38-43</sup> In addition, it is sometimes possible to induce crystallization by using crystals of a different compound as pseudoseeds.<sup>44-49</sup> However, crystallizations are normally selective processes, and components that fit properly in the growing lattice are recruited preferentially, while others are rejected. As a result, crystallization is a standard method of purification, and successful pseudoseeding is uncommon.

## Results and discussion

In attempting to make pseudoseeding a more productive source of new polymorphs of compounds of interest, we examined the use of seeds made by crystallizing close mimics. To

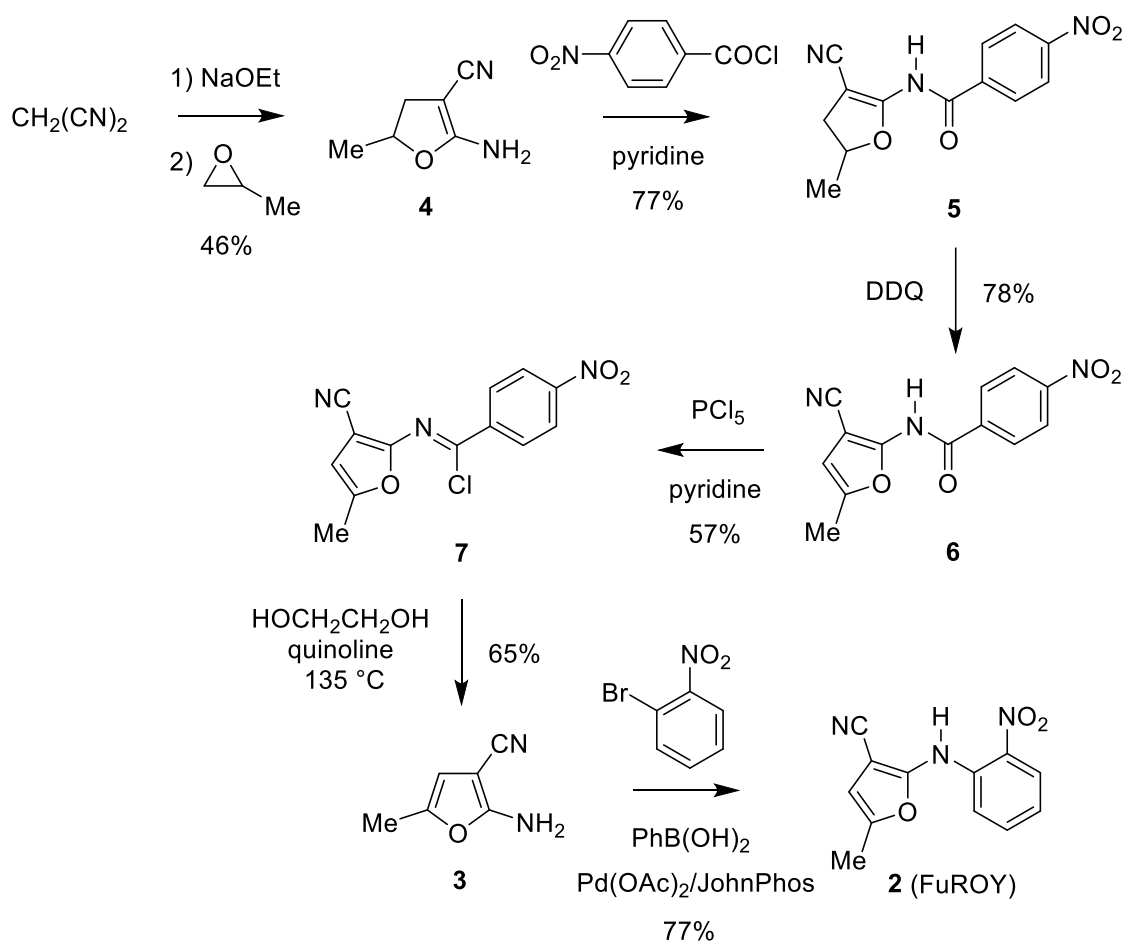
put this approach to a severe test, we set out to make new forms of ROY. For most existing compounds, numerous energetically-accessible polymorphs remain undiscovered, so creating a new form is not a notable achievement. In contrast, the polymorphism of ROY has been probed relentlessly for many years.<sup>10-29</sup> As a result, any method for increasing polymorphic diversity that yields a new form of ROY demonstrates its effectiveness in the most compelling way possible.

The known polymorphs of ROY differ most notably in the value of  $\theta_{\text{hetero}}$ , which is the torsional angle X<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (see Figure 10 for numbering). This angle helps controls the degree of conjugation between the thiophene ring and the (2-nitrophenyl)amino substituent (Figure 10), which gives rise to the observed range of red, orange, and yellow colors. In contrast, variations in the torsional angles C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> ( $\theta_{\text{phenyl}}$ ) and C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-N<sub>6</sub>-O<sub>7</sub> ( $\theta_{\text{nitro}}$ ) are normally small, although they can also contribute to variations in color. Polymorphs with values of  $|\theta_{\text{hetero}}|$  near 0° or 180° tend to be more nearly planar and reddish, whereas forms with values of  $|\theta_{\text{hetero}}|$  closer to 90° are more twisted, less conjugated, and yellowish. We prepared a set of mimics closely similar to ROY in molecular size and shape, but with modifications designed to alter conformational preferences in subtle ways. In the set was furan **2**, which differs from ROY only by having an atom of oxygen in place of an atom of sulfur.

As shown in Scheme 1, furan **2** was synthesized by Hartwig-Buchwald coupling of 1-bromo-2-nitrobenzene with 2-amino-5-methylfuran-3-carbonitrile (**3**). 2-Aminofurans are rare and reputedly hard to prepare;<sup>50</sup> indeed, synthesizing compound **3** was challenging. Dihydro derivative **4** was prepared from malononitrile by a reported method,<sup>51</sup> but we were not able to make the desired 2-aminofuran **3** by direct aromatization under various well-established conditions. *N*-Protected forms of dihydrofuran **4** have been aromatized,<sup>51</sup> but no deprotections

have been reported. We found that potential protective groups known to be easy to remove could not be introduced, so dihydrofuran **3** was converted into 4-nitrophenylbenzamide **5** and the product was oxidized with DDQ to prepare *N*-protected 2-aminofuran **6**. Deprotection was achieved in two steps by forming imidoyl chloride **7** and subjecting it to hydrolysis in hot ethylene glycol/quinoline containing small amounts of water.<sup>52-56</sup> The general route we devised for making FuROY should also be effective for the synthesis of other elusive 2-aminofurans.

### Scheme 1. Synthesis of FuROY



Like ROY itself and various related compounds,<sup>56,57</sup> furan **2** crystallizes to form multiple red, orange, and yellow polymorphs, so FuROY is an appropriate name for the new compound. We have not yet made a systematic effort to characterize as many forms of FuROY as possible

and to determine their relative stability, but preliminary work has yielded multiple polymorphs and solvates, including four in the form of unsolvated single crystals suitable for analysis by X-ray diffraction. Selected structural data and other properties for the three fully characterized forms of FuROY are summarized in Table 1, and the corresponding data for the seven known polymorphs of ROY characterized by single-crystal X-ray diffraction are compiled in Table 2 for comparison.<sup>24</sup>

**Table 1.** Structural Data for Polymorphs of FuROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties

form	OY	R	OR
description	orange-yellow prisms	red rectangles	orange-red needles
crystal system	monoclinic	orthorhombic	triclinic
space group	<i>C2/c</i>	<i>Pnna</i>	<i>P<math>\bar{1}</math></i>
<i>a</i> (Å)	23.2603(10)	22.3314(8)	7.3803(13)
<i>b</i> (Å)	6.8371(3)	13.9004(5)	8.2580(11)
<i>c</i> (Å)	14.6629(6)	7.2164(3)	20.722(3)
$\alpha$ (deg)	90	90	89.248(9)
$\beta$ (deg)	112.324(1)	90	88.452(12)
$\gamma$ (deg)	90	90	63.458(9)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2157.11(16)	2240.08(15)	1129.4(3)
<i>Z</i>	8	8	4
<i>Z'</i>	1	1	2
$\rho_{\text{calc}}$ (g · cm <sup>-3</sup> )	1.498	1.422	1.430
T (K)	100	200	100
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.0368	0.0555	0.0896
<i>wR</i> <sub>2</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.0960	0.1265	0.2334
GoF	1.052	1.157	1.012
$ \theta_{\text{hetero}} $ (deg)	55.73(19)	22.44(18)	0.1(8), 9.5(9)
<i>ν</i> <sub>CN</sub> (cm <sup>-1</sup> )	2234	2212	2215
mp (°C)	102	93	Conversion

**Table 2.** Structural Data for All Previously Reported Polymorphs of ROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction,<sup>24</sup> and Other Selected Properties

form	Y	YT04	R	OP	ON	YN	ORP
description	yellow prisms	yellow prisms	red prisms	orange plates	orange needles	yellow needles	orange-red plates
$ \theta_{hetero} $	104.7	112.8	21.7	46.1	52.6	104.1	39.4
$\nu_{CN}$ (cm <sup>-1</sup> )	2231	2224	2212	2226	2224	2222	2217
crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic	triclinic	orthorhombic
space group	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P-1</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P-1</i>	<i>Pbca</i>
<i>a</i> (Å)	8.5001	8.2324	7.4918	7.9760	3.9453	4.5918	13.177
<i>b</i> (Å)	16.413	11.8173	7.7902	13.319	18.685	11.249	8.0209
<i>c</i> (Å)	8.5371	12.3121	11.9110	11.676	16.3948	12.315	22.801
$\alpha$ (deg)	90	90	75.494	90	90	71.194	90
$\beta$ (deg)	91.767	102.505	77.806	104.683	93.830	89.852	90
$\gamma$ (deg)	90	90	63.617	90	90	88.174	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1190.5	1169.36	598.88	1199.9	1205.9	601.85	2409.8
<i>Z</i>	4	4	2	4	4	2	8
<i>Z'</i>	1	1	1	1	1	1	1
$\rho_{calc}$ (g · cm <sup>-3</sup> )	1.447	1.473	1.438	1.435	1.428	1.431	1.429
T (K)	293	296	293	295	293	296	296
$ \theta_{hetero} $	104.7	112.8	21.7	46.1	52.6	104.1	39.4
$\nu_{CN}$ (cm <sup>-1</sup> )	2231	2224	2212	2226	2224	2222	2217
mp (°C)	109.8	106.9	106.2	112.7	114.8	99	97

As in the case of polymorphs of ROY (Table 2), forms of FuROY (Table 1) have the following characteristic features: (1)  $|\theta_{hetero}|$  varies widely, and values near 0° and 180° are associated with greater conjugation and a red shift in color; (2) the stretching frequency of the CN group ( $\nu_{CN}$ , as measured by Raman spectroscopy) increases as  $|\theta_{hetero}|$  approaches 90°; (3) an intramolecular N-H···O hydrogen bond is present in the (2-nitrophenyl)amino group; and (4) all atoms in the (2-nitrophenyl)amino group are virtually coplanar ( $|\theta_{phenyl}| = 173.55, 172.30, 179.05/173.57^\circ$  and in forms OY, R, and ORN, respectively, and  $|\theta_{nitro}| = 2.77, 0.48,$  and

11.61/11.90°). Despite the close molecular similarity of ROY and FuROY, no pairs of structures characterized so far are isomorphous.

The observation that ROY, FuROY, and analogues all form multiple polymorphs requires reexamination of the conclusion that “polymorphism is unpredictable on the basis of molecular structure.”<sup>8</sup> It is increasingly clear that certain molecular features are polymorphophoric, and compounds in which these structural elements are present are predisposed to form unusually large numbers of polymorphs.<sup>58–60</sup> In ROY, FuROY, and related compounds, shared elements that appear to favor polymorphism include (1) widely variable torsional angles  $\theta_{\text{hetero}}$ , in addition to other angles ( $\theta_{\text{phenyl}}$  and  $\theta_{\text{nitro}}$ ) that can accommodate small changes; and (2) an absence of dominant directional intermolecular interactions, which ensures that repositioning neighboring molecules is not energetically costly. However, there are also noteworthy differences between the polymorphic natures of ROY and FuROY: (1) The three forms of FuROY obtained so far (Table 1) are not isomorphs of known forms of ROY (Table 2); (2) FuROY yields solvates,<sup>62</sup> whereas solvates of ROY have never been reported; (3)  $Z' = 2$  in the OR form of FuROY, but  $Z' = 1$  in all structures of ROY (Table 2); and (4) the smallest  $|\theta_{\text{hetero}}|$  observed for ROY is 21.7° (Table 2), whereas the furan and (2-nitrophenyl)amino groups in form OR of FuROY are nearly coplanar (Table 1), presumably because oxygen has a smaller van der Waals radius than sulfur. The mere fact that FuROY is highly polymorphic is foreseeable, based on current understanding of ROY. In other respects, however, the behavior of FuROY is unique and shows that even very close molecular similarity does not provide a sound foundation for detailed predictions related to polymorphism.

Because FuROY and ROY are nearly identical molecules, we were optimistic that pseudoseeds composed of FuROY would induce the crystallization of ROY. Moreover,

structural differences between the polymorphs of FuROY and those of ROY suggested that pseudoseeds of FuROY might cause ROY to crystallize in new ways. Unfortunately, introducing crystals of polymorphs OY, R, and OR of FuROY into supercooled melts of ROY at 70 °C had no effect. Similarly, pseudoseeds consisting of various forms of ROY did not induce the crystallization of melts of FuROY. In addition, attempts to use crystals of forms OY, R, and OR of FuROY to pseudoseed supersaturated solutions of ROY failed because FuROY is significantly more soluble than ROY in organic solvents, and the pseudoseeds dissolved before inducing crystallization. Earlier work has shown that the crystallization of compounds of interest can sometimes be controlled by introducing additives that adhere to the surface of emerging crystals, inhibit their growth, and thereby allow new polymorphs to appear.<sup>62</sup> However, crystallizations of ROY from solution under diverse conditions in the presence of small amounts of dissolved FuROY were not observed to yield new forms of ROY. Together, these various experiments establish that FuROY alone, either as a dissolved additive or as pseudoseeds consisting of forms OY, R, or OR, does not appear to be able to induce the formation of new polymorphs of ROY.

In carrying out these experiments, we observed that mixed crystals with different compositions can be grown from solutions containing both ROY and FuROY. In mixed crystals, which are also called solid solutions,<sup>63</sup> the components do not have fixed ratios or occupy regular positions in the lattice, whereas other multicomponent crystalline materials such as cocrystals and solvates have defined stoichiometries and periodic structures. Mixed crystals are a neglected subject in solid-state chemistry. Much of our current understanding of both inorganic and organic mixed crystals is based on work carried out decades ago and not subjected to extensive re-examination.<sup>64,65</sup> Seminal studies published by Kitaigorodsky and coworkers suggested that

series of mixed crystals with continuously variable compositions can only be obtained when the components are closely similar and also crystallize isostructurally.<sup>64</sup> However, more recent studies have challenged this notion and shown that mixed crystals can be formed by a much wider range of analogues that do not necessarily have a close crystallographic relationship.<sup>66-72</sup>

This conclusion is supported by the behavior of ROY and FuROY. The structures of selected mixed crystals were determined by single-crystal X-ray diffraction, and the resulting data are compiled in Table 3. The primary component can be either ROY or FuROY. The three ROY-rich mixed crystals that were studied have structures resembling those of ROY forms ON or Y, which are the two most stable known polymorphs of ROY. Small variations in geometry result from incorporating FuROY in ROY form ON, but few parameters change monotonically with increasing amounts of the additive, suggesting that the observed structural alterations have a complex origin. The FuROY-rich mixed crystal described in Table 3 is noteworthy because its structure is not that of the three forms of pure FuROY we had discovered at this point (Table 1), nor is it isomorphous with any form of ROY characterized by single-crystal X-ray diffraction (Table 2). However, the structural parameters of the FuROY-rich mixed crystal proved to resemble those determined by Rietveld refinement of X-ray powder diffraction patterns measured for the PO13 form of ROY, a polymorph named for its pumpkin-orange color and initial observation in 2013, but never obtained as single crystals or even in phase-pure form.<sup>13</sup>



**Table 3.** Structural Data for Mixed Crystals of ROY and FuROY, as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties

form	Mixed ROY ON	Mixed ROY ON	Mixed ROY Y	Mixed ROY PO13
description	orange needles	orange needles	yellow needles	orange-yellow needles
ratio ROY:FuROY <sup>a</sup>	93:7	85:15	76:24	40:60
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<i>a</i> (Å)	3.8603(2)	3.8643(3)	8.4024(2)	4.0133(4)
<i>b</i> (Å)	18.6172(10)	18.7063(11)	16.0107(4)	22.502(3)
<i>c</i> (Å)	16.3357(9)	16.2605(10)	8.5218(2)	12.7868(16)
$\alpha$ (deg)	90	90	90	90
$\beta$ (deg)	92.759(2)	92.736(3)	90.787(1)	95.858(6)
$\gamma$ (deg)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1172.65(11)	1174.08(14)	1146.32(5)	1148.7(2)
<i>Z</i>	4	4	4	4
$\rho_{\text{calc}}$ (g · cm <sup>-3</sup> )	1.462	1.454	1.481	1.443
T (K)	150	150	100	150
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.0483	0.0693	0.0333	0.0896
<i>wR</i> <sub>2</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.1186	0.1815	0.0859	0.2579
GoF	1.150	1.122	1.138	1.153
$ \theta_{\text{hetero}} $ (deg)	54.2(2)/64.7(12)	53.7(5)/57.8(17)	107.5(5)/108.1(1)	60.3(5)/63.3(7)

<sup>a</sup>Ratios determined by crystallographic analysis and confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

To our surprise, we found that mixed crystals containing both ROY and FuROY have a special ability to act as seeds, and they can be used to induce ROY to form single crystals of polymorph PO13, as well as single crystals of a form of ROY never previously reported and its isomorphous FuROY counterpart. A seed of mixed-crystalline 2:3 ROY:FuROY was inserted into a supercooled droplet of molten ROY at 65 °C, triggering the formation of a crystalline solid with a uniform orange color. Either this resulting solid or the mixed seed could then be used to seed the crystallization of ROY from supersaturated solutions in either anhydrous EtOH or 1:1 ethyl acetate:hexane. This provided polymorph PO13 as pale orange needles suitable for structural analysis by X-ray diffraction.

**Table 4.** Structural Data for New Polymorphs of ROY and FuROY as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, Comparison with Structural Data for PO13 Derived from Powder X-Ray Diffraction, and Other Selected Properties

form	ROY PO13 (single-crystal XRD)	ROY PO13 (powder XRD) <sup>13</sup>	ROY Y19	FuROY Y19
description	pale orange needles	pumpkin-orange solid	yellow needles	yellow needles
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<i>a</i> (Å)	3.9696(8)	4.12501(8)	4.0286(3)	3.952(4)
<i>b</i> (Å)	22.591(5)	22.7193(7)	23.2739(16)	21.870(16)
<i>c</i> (Å)	12.705(2)	12.7186(4)	12.5799(10)	12.864(12)
$\alpha$ (deg)	90	90	90	90
$\beta$ (deg)	97.231(14)	97.730(2) <sup>a</sup>	96.504(5)	95.60(4)
$\gamma$ (deg)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1130.29(4)	1181.12(6)	1171.92(15)	1106.6(16)
<i>Z</i>	4	4	4	4
$\rho_{\text{calc}}$ (g · cm <sup>-3</sup> )	1.524	1.45814(7)	1.470	1.46
<i>T</i> (K)	100	298	100	100
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.0856	0.0798 <sup>b</sup>	0.0748	0.0813
<i>wR</i> <sub>2</sub> , <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	0.2109	-	0.1733	0.1977
GoF	1.043	-	0.970	1.000
$ \theta_{\text{hetero}} $ (deg)	127.6(5)	122.06	60.6(8)	61.4(6)
$\nu_{\text{CN}}$ (cm <sup>-1</sup> )	2221	2228	2224	2231
mp (°C)	100	100.0	-	89

<sup>a</sup>After transformation to the conventional monoclinic unit cell.

<sup>b</sup>Residual of the Rietveld refinement.

Table 4 provides structural data for form PO13 determined by powder diffraction<sup>13</sup> and by single-crystal diffraction, as well as additional properties. Except for differences in density and unit-cell volume that reflect different temperatures of analysis, the structures deduced by powder diffraction and single-crystal diffraction are closely similar. The molecular structures of ROY in single crystals of the yellow or pale orange forms PO13, Y, YT04, and YN are all similarly twisted and poorly conjugated, with  $|\theta_{\text{hetero}}| = 127.6, 104.7, 112.8, \text{ and } 104.1^\circ$ , respectively, and  $\nu_{\text{CN}} > 2220$ . As in all other polymorphs characterized by single-crystal X-ray

diffraction, the structure of form PO13 incorporates an intramolecular N-H $\cdots$ O hydrogen bond in the (2-nitrophenyl)amino group, and all atoms in the group are virtually coplanar ( $|\theta_{\text{phenyl}}| = 176.46^\circ$  and  $|\theta_{\text{nitro}}| = 1.84^\circ$ ).

In further experiments, small amounts of the crystalline solid produced by mixed-crystal seeding of supercooled molten ROY were added to a vigorously stirred suspension of supercooled molten ROY in water at 70 °C. This induced formation of a polycrystalline solid that included small yellow needles. The needles were separated by hand, dried with absorbent paper, and analyzed by single-crystal X-ray diffraction. The crystals proved to be a new polymorph of ROY, which we named Y19. Structural data for form Y19 of ROY and additional properties are summarized in Table 4. The yellow color is consistent with a distinctly twisted molecular conformation ( $|\theta_{\text{hetero}}| = 60.6^\circ$ ) and a value of  $\nu_{\text{CN}}$  with a relatively high frequency (2224  $\text{cm}^{-1}$ ). As in other cases, an intramolecular N-H $\cdots$ O hydrogen bond is formed by the (2-nitrophenyl)amino group, which is essentially planar ( $|\theta_{\text{phenyl}}| = 175.32^\circ$  and  $|\theta_{\text{nitro}}| = 6.00^\circ$ ). Without mixed-crystal seeding, aqueous suspensions of supercooled molten ROY only yielded known polymorphs (Table 2).

In a last experiment, the above procedure was repeated using a FuROY melt instead of ROY. Once again, this induced formation of a polycrystalline solid that included small yellow needles. The needles were separated by hand, dried with absorbent paper, and analyzed by single-crystal X-ray diffraction. The crystals proved to be a new polymorph of FuROY which was isomorphous to the ROY Y19 polymorph described above. For that reason, it was named Y19 as well. Structural data for form Y19 of FuROY and additional properties are summarized in Table 4. The yellow color is consistent with a distinctly twisted molecular conformation ( $|\theta_{\text{hetero}}| = 61.37^\circ$ ) and a value of  $\nu_{\text{CN}}$  with a relatively high frequency (2231  $\text{cm}^{-1}$ ). As in other cases, an intramolecular N-H $\cdots$ O hydrogen bond is formed by the (2-nitrophenyl)amino group, which is essentially planar ( $|\theta_{\text{phenyl}}| = 178.03^\circ$  and  $|\theta_{\text{nitro}}| = 6.14^\circ$ ). Many previous attempts to produce single crystals of this polymorph by seeding a solution of FuROY with a mixed Y19 seed did succeed, but the crystals obtained that way were always too tiny to be analysed by X-ray diffraction and converted to different polymorphs before they could grow larger.

Suspending a supercooled melt of a compound of interest in a vigorously stirred liquid in which the compound is virtually insoluble, followed by adding a suitable seed, is a novel way to produce single crystals of metastable polymorphs under conditions that inhibit subsequent

solvent-induced conversion into more stable forms. As a method for inducing crystallization, the use of liquid-suspended melts is virtually as simple as seeding pure supercooled melts on a hot stage but offers the important advantage of facilitating the formation of single crystals suitable for structural analysis by X-ray diffraction. The only challenge we have encountered while using this strategy is that spontaneous crystallization of the melt into non-targeted polymorphs happens quickly once the melt have been deposited on the liquid, potentially because of stirring. Thus, it is necessary to insert the seed quickly and a few attempts are in some cases needed. Suspended-melt crystallization appears to work by giving droplets the freedom to move and change shape needed to facilitate the emergence of distinct single crystals. The method promises to be of general value as a source of new metastable polymorphs in forms that allow detailed characterization.

In 2012, Vasileiadis et al. reported the results of an ab initio prediction of polymorphs of ROY, in which *CrystalPredictor* was used as the global search algorithm and *CrystalOptimizer* as the local minimization algorithm.<sup>18</sup> This study yielded a ranked list of 745 structures with lattice energies computed to be within approximately 4 kcal/mol of the global minimum. Polymorphs of ROY previously characterized by single-crystal X-ray diffraction (YN, Y, R, YT04, OP, ORP, and ON, as shown in Table 2) match the predicted structures of Ranks 1, 2, 4, 5, 12, 77, and 129, respectively. In addition, form PO13 was determined earlier to correspond to the structure of Rank 24, based on analysis of powder X-ray diffraction data.<sup>13</sup> By systematically surveying all other predicted polymorphs, we have found that new form Y19 closely matches Rank 144.<sup>73</sup> The predictions of Vasileiadis et al. can therefore be considered successful, given that the 745 preferred structures include all nine polymorphs that have been fully characterized so far. However, the fact that potential forms of ROY not even ranked within the top 100 candidates can be obtained as characterizable solids suggests that computational tools for predicting polymorphs either require significant improvement, either exceed the capacity to make them. We believe the truth is a mix of both. We are optimistic that mixed-crystal seeding and the use of liquid-suspended melts will provide access to a wider range of forms.

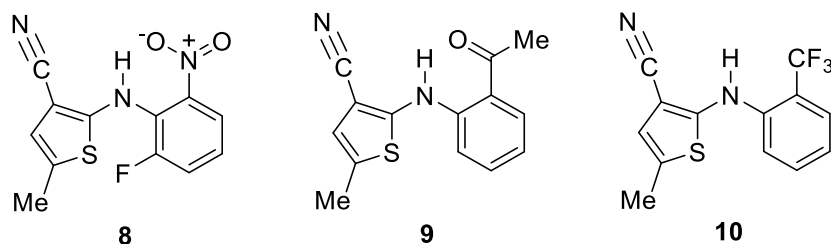
In fact, the ability of mixed-crystal seeding to produce new polymorphs is not only limited to the demanding case of ROY is particularly encouraging. Indeed, the preparation of single crystals of FuROY Y19 described above is noteworthy because form Y19 of FuROY had

not been detected in previous crystallizations under diverse conditions, including sublimation, cooling of melts, and evaporation of solutions in many different solvents. Polymorphs Y19 of FuROY and Y19 of ROY form a closely related pair, and either one can act as a pseudoseed to induce the crystallization of the other, which is in agreement with the fact that they exhibit isomorphous crystalline structures.

No precedent exists in which mixed crystals containing a compound of interest and one or more other components have been prepared for subsequent use as seeds to increase polymorphic diversity. Provisionally, we attribute the special power of mixed-crystal seeding to two primary factors: (1) The compound of interest is a significant component of mixed crystals, thereby predisposing them to act as effective seeds and conferring the established advantages of homoseeding as a way to induce crystallization; and (2) lattice distortions and stresses in mixed crystals caused by the simultaneous incorporation of the compound of interest and other components introduce structural alterations that appear to induce crystallization to occur in new ways, as when a pseudoseed composed entirely of another compound or a different foreign surface is used to promote crystallization.<sup>74,75</sup> Mixed-crystal seeding offers a new way to increase polymorphic diversity, in which the dual advantages of crystallization induced by homoseeds and by foreign surfaces are unexpectedly combined.

Ideal crystallization is a selective process that yields uniform periodic structures, but real crystals are never entirely defect-free, and they can sometimes include low levels of impurities that are fortuitously incorporated during growth of the crystal. Defective crystals of this type differ from mixed crystals designed for use as seeds in various important ways: (1) Impurities in imperfect crystals are normally present by accident, not introduced intentionally; (2) impurities incorporated during crystallizations do not usually constitute a substantial part of the overall composition; and (3) impurities present during the crystallization of a compound of interest do not typically have a structural relationship close enough to allow substantial replacement of one constituent by another. As a result, mixed-crystal seeding is not inherent in the normal process of crystallization. Evidence is provided by the failure of simultaneous crystallizations of ROY and FuROY to give new polymorphs of either compound, as well as by the results of countless crystallizations of ROY in various states of purity during the last two decades, which have never been reported to yield the PO13 and Y19 polymorphs in forms suitable for characterization by single-crystal X-ray diffraction.

Mixed-crystal seeding yields new polymorphs in the extremely challenging case of ROY, works with other compounds such as FuROY, and appears to occur in a way that will make it generally useful for increasing polymorphic diversity. Preparing potentially useful mixed crystals requires only a set of suitable mimics. For example, in addition to making FuROY, we synthesized compounds **8–10**,<sup>61</sup> in which single atoms or functional groups in ROY have been replaced by others that do not greatly change molecular size and shape. Using just one polymorph of pure compounds **9–10** and three forms of compound **8**, we found that only crystals of fluorinated analogue **8** acted as pseudoseeds to induce the crystallization of ROY in supercooled melts. However, in preliminary experiments, all three compounds visually seemed to form mixed crystals, although that is not confirmed by X-Ray diffraction at this point. Further investigation of the interaction between these compounds and ROY promises to yield enlightening results.



**Figure 11.** The molecular structures of ROY derivatives 8-10.

In fields such as pharmaceutical research, suitable mimics are often already at hand because they have been made in the course of establishing structure-activity correlations and in modifying lead compounds. In principle, compounds of interest can be combined in variable ratios with one or more members of a small library of mimics to create a large set of distinct mixed crystals that differ in composition and structure in ways that make them promising for use as seeds to induce the crystallization of new polymorphs.

Our initial studies have focused on using mixed-crystal seeding to produce new polymorphs of pure neutral organic compounds, but the method should also work with many other classes of substances. Mixed-crystal seeding promises to be particularly suitable for generating new solid forms of cocrystals and salts. In these cases, the component that gives rise

to the properties of primary interest (such as a pharmaceutically active compound in neutral or ionic form) does not need to be replaced by mimics; instead, the cocrystal coformer or counterion, which are typically much simpler structures, can be substituted in part by readily available mimics. In this way, no complex syntheses of molecular mimics are required. Mixed-crystal seeding is also likely to be an effective way to make new solid forms of hydrates or other solvates by partial replacement of one solvent by another, and the method should be an equally productive source of new polymorphs of inorganic compounds. For these reasons, we expect mixed-crystal seeding to be indispensable in many areas of science and technology as a tool for increasing polymorphic diversity.

### **Acknowledgments**

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Ministère de l'Éducation du Québec, the Canada Foundation for Innovation, the Canada Research Chairs Program, and Université de Montréal for financial support. We thank Prof. Lian Yu for helpful information about previously reported polymorphs of ROY.

### **Competing interests**

The authors have no competing interests to declare.

## Références du chapitre 2

1. Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press: New York, 2002.
2. Nyman, J. & Day, G. M. Static and Lattice Vibrational Energy Differences Between Polymorphs. *CrystEngComm* **17**, 5154–5165 (2015).
3. Price, S. L. Control and Prediction of the Organic Solid State: A Challenge to Theory and Experiment. *Proc. R. Soc. A* **474**, 20180351 (2018).
4. Price, S. L. Predicting Crystal Structures of Organic Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 2098–2111 (2014).
5. Thakur, T. S., Dubey, R. & Desiraju, G. R. Crystal Structure and Prediction. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **66**, 21–42 (2015).
6. McCrone, W. C. In *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Fox, D.; Labes, M. M.; Weissenberg, A., eds. Interscience, New York, 1965, vol. II, pp. 726.
7. Kersten, K., Kaur, R. & Matzger, A. Survey and Analysis of Crystal Polymorphism in Organic Structures. *IUCrJ* **5**, 124–129 (2018).
8. Cruz-Cabeza, A. J., Reutzel-Edens, S. M. & Bernstein, J. Facts and Fictions about Polymorphism. *Chem. Soc. Rev.* **44**, 8619–8635 (2015).
9. López-Mejías, V., Kampf, J. W. & Matzger, A. J. Nonamorphism in Flufenamic Acid and a New Record for a Polymorphic Structure with Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 9872–9875 (2012).



10. Funnell, N. P., Bull, C. L., Ridley, C. J. & Capelli, S. Structural Behaviour of OP-ROY at Extreme Conditions. *CrystEngComm* **21**, 4474–4483 (2019).
11. Nyman, J., Yu, L. & Reutzel-Edens, S. M. Accuracy and Reproducibility in Crystal Structure Prediction: The Curious Case of ROY. *CrystEngComm* **21**, 2080–2088 (2019).
12. Ziemecka, I., Gokalp, S., Stroobants, S., Brau, F., Maes, D. & De Wit, A. Polymorph Selection of ROY by Flow-Driven Crystallization. **9**, 351, (2019).
13. Gushurst, K. S., Nyman, J. & Boerrigter, S. X. M. The PO13 Crystal Structure of ROY. *CrystEngComm* **21**, 1363–1368 (2019).
14. Tan, M., Shtukenberg, A. G., Zhu, S., Xu, W., Dooryhee, E., Nichols, Shane M., Ward, M. D., Kahr, B. & Zhu, Q. ROY revisited, again: the eighth solved structure. *Faraday Discussions* **211**, 477-491, (2018).
15. Thomas, S. P. & Spackman, M. A. The Polymorphs of ROY: A Computational Study of Lattice Energies and Conformational Energy Differences. *Aust. J. Chem.* **71**, 279–284 (2018).
16. Habgood, M.; Sugden, I. J.; Kazantsev, A. V.; Adjiman, C. S.; Pantelides, C. C. Efficient Handling of Molecular Flexibility in Ab Initio Generation of Crystal Structures. *J. Chem. Theory. Comput.* **11**, 1957–1969 (2015).
17. Gnutzmann, T., Thi, Y. N., Rademann, K. & Emmerling, F. Solvent-Triggered Crystallization of Polymorphs Studied in Situ. *Cryst. Growth. Des.* **14**, 6445–6450 (2014).
18. Vasileiadis, M., Kazantsev, A. V., Karamertzanis, P. G., Adjiman, C. S. & Pantelides, C. C. The Polymorphs of ROY: Application of a Systematic Crystal Structure Prediction Technique. *Acta Crystallogr.* **B68**, 677–685 (2012).

19. Yu, L. Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, and Yellow Crystals. *Acc. Chem. Res.* **43**, 1257–1266 (2010).
20. Li, T., Ayers, P. W., Liu, S., Swadley, M. J. & Aubrey-Medendorp, C. Crystallization Force—A Density Functional Theory Concept for Revealing Intermolecular Interactions and Molecular Packing in Organic Crystals. *Chem. Eur. J.* **15**, 361–371 (2009).
21. Singh, A., Lee, I. S. & Myerson, A. S. Concomitant Crystallization of ROY on Patterned Substrates: Using a High Throughput Method to Improve the Chances of Crystallization of Different Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* **9**, 1182–1185 (2009).
22. McKinnon, J. J., Fabbiani, F. P. A. & Spackman, M. A. Comparison of Polymorphic Molecular Crystal Structures through Hirshfeld Surface Analysis. *Cryst. Growth Des.* **7**, 755–769 (2007).
23. Chen, S., Xi, H. & Yu, L. Cross-Nucleation between ROY Polymorphs. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17439–17444 (2005).
24. Chen, S., Guzei, I. A. & Yu, L. New Polymorphs of ROY and New Record for Coexisting Polymorphs of Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 9881–9885 (2005).
25. Dunitz, J. D. & Gavezzotti, A. Toward a Quantitative Description of Crystal Packing in Terms of Molecular Pairs: Application to the Hexamorphic Crystal System, 5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile. *Cryst. Growth Des.* **5**, 2180–2189 (2005).
26. Hilden, J. L., Reyes, C. E., Kelm, M. J., Tan, J. S., Stowell, J. G. & Morris, K. R. Capillary Precipitation of a Highly Polymorphic Organic Compound. *Crystal Growth & Design* **3**, 921-926, (2003).

27. Yu, L. Color Changes Caused by Conformational Polymorphism: Optical-Crystallography, Single-Crystal Spectroscopy, and Computational Chemistry. *J. Phys. Chem. A* **106**, 544–550 (2002).
28. Yu, L., Stephenson, G. A., Mitchell, C. A., Bunnell, C. A., Snorek, S. V., Bowyer, J. J., Borchardt, T. B., Stowell, J. G. & Byrn, S. R. Thermochemistry and Conformational Polymorphism of a Hexamorphic Crystal System. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 585-591, (2000).
29. Borchardt, T. B. Ph. D. Thesis, Purdue University, West Lafayette, IN, 1997.
30. Bhardwaj, R. M., McMahon, J. A., Nyman, J., Price, L. S., Konar, S., Oswald, I. D. H., Pulham, C. R., Price, S. L. & Reutzel-Edens, S. M. A Prolific Solvate Former, Galunisertib, under the Pressure of Crystal Structure Prediction, Produces Ten Diverse Polymorphs. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 13887-13897, (2019).
31. Zeidan, T. A., Trotta, J. T., Tilak, P. A., Oliveira, M. A., Chiarella, R. A., Foxman, B. M., Almarsson, Ö. & Hickey, M. B. An unprecedented case of dodecamorphism: the twelfth polymorph of aripiprazole formed by seeding with its active metabolite. *CrystEngComm* **18**, 1486-1488, (2016).
32. *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*; Beckmann, W., Ed.; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, 2013.
33. Tung, H.-H., Paul, E. L., Midler, M. & McCauley, J. A. *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009.
34. Mullin, J. W. *Crystallization*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2001.
35. Davey, R. J., Schroeder, S. L. M. & ter Horst, J. H. Nucleation of Organic Crystals—A Molecular Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 2166–2179 (2013).

36. Erdemir, D., Lee, A. Y. & Myerson, A. S. Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models. *Acc. Chem. Res.* **42**, 621–629 (2009).
37. Vekilov, P. G. Nucleation. *Cryst. Growth Des.* **10**, 5007–5019 (2010).
38. Pfund, L. A. & Matzger, A. J. Towards Exhaustive and Automated High-Throughput Screening for Crystalline Polymorphs. *ACS Comb. Sci.* **16**, 309–313 (2014).
39. Price, C. P., Grzesiak, A. L. & Matzger, A. J. Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5512–5517 (2005).
40. Olmsted, B. K. & Ward, M. D. The Role of Chemical Interactions and Epitaxy during Nucleation of Organic Crystals on Crystalline Substrates. *CrystEngComm* **13**, 1070–1073 (2011).
41. Chadwick, K., Myerson, A. & Trout, B. Polymorphic Control by Heterogeneous Nucleation - A New Method for Selecting Crystalline Substrates. *CrystEngComm* **13**, 6625–6627 (2011).
42. Lang, M., Grzesiak, A. L. & Matzger, A. J. The Use of Polymer Heteronuclei for Crystalline Polymorph Selection. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 14834–14835 (2002).
43. Mitchell, C. A., Yu, L. & Ward, M. D. Selective Nucleation and Discovery of Organic Polymorphs through Epitaxy with Single Crystal Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10830–10839 (2001).
44. Islam, M. M. & Kuroda, Y. A Hetero-Micro-Seeding Strategy for Readily Crystallizing Closely Related Protein Variants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **493**, 504–508 (2017).

45. Abuhammad, A., McDonough, M. A., Brem, J., Makena, A., Johnson, S., Schofield, C. J. & Garman, E. F. “To Cross-Seed or Not To Cross-Seed”: A Pilot Study Using Metallo- $\beta$ -lactamases. *Crystal Growth & Design* **17**, 913-924, (2017).
46. Srirambhatla, V. K., Guo, R., Price, S. L. & Florence, A. J. Isomorphous Template Induced Crystallisation: A Robust Method for the Targeted Crystallisation of Computationally Predicted Metastable Polymorphs. *Chem. Commun.* **52**, 7384–7386 (2016).
47. Bučar, D.-K., Day, G. M., Halasz, I., Zhang, G. G. Z., Sander, J. R. G., Reid, D. G., MacGillivray, L. R., Duer, M. J. & Jones, W. The curious case of (caffeine)·(benzoic acid): how heteronuclear seeding allowed the formation of an elusive cocrystal. *Chem. Sci.* **4**, 4417-4425, (2013).
48. Zencirci, N., Gelbrich, T., Kahlenberg, V. & Griesser, U. J. Crystallization of Metastable Polymorphs of Phenobarbital by Isomorphic Seeding. *Cryst. Growth Des.* **9**, 3444–3456 (2009).
49. Frišćić, T. & MacGillivray, L. R. Engineering Cocrystal and Polymorph Architecture via Pseudoseeding. *Chem. Commun.* **45**, 773–775 (2009).
50. Quai, M., Frattini, S., Vendrame, U., Mondoni, M., Dossena, S. & Cereda, E. 5-Hydroxy-2H-pyrrol-2-ones and not 2-aminofurans are the cycloaddition products between alkyl isocyanides and benzyliden-1,3-diketones. *Tetrahedron Lett.* **45**, 1413-1416, (2004).
51. Matsuda, T., Yamagata, K., Tomioka, Y. & Yamazaki, M. Studies on Heterocyclic Enaminonitriles. VI. Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4,5-dihydrofurans. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 937–943 (1985).

52. Spaggiari, A., Blaszczyk, L. C. & Prati, F. Low-Temperature Deacylation of N-Monosubstituted Amides. *Org. Lett.* **6**, 3885–3888 (2004).
53. Yamanaka, H., Chiba, T., Kawabata, K., Takasugi, H., Masugi, T. & Takaya, T. STUDIES ON  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS. *J. Antibiot.* **38**, 1738-1751, (1985).
54. Bakavoli, M., Rahimizadeh, M. & Gordi, Z. One-Pot Synthesis of Substituted 2-Amino-3-furonitriles. *J. Chem. Res.* 564–565 (2008).
55. Jun, J.-G. Regioselective Synthesis of 2-Amino-3-cyanofuran Derivatives and Its Guanidine Cyclization Reaction. *Bull. Korean Chem. Soc.* **17**, 676–678 (1996).
56. Li, H., Stowell, J. G., Borchardt, T. B. & Byrn, S. R. Synthesis, Conformational Polymorphism, and Construction of a *G–T* Diagram of 2-[(2-Nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile. *Cryst. Growth Des.* **6**, 2469–2474 (2006).
57. He, X., Griesser, U. J., Stowell, J. G., Borchardt, T. B. & Byrn, S. R. Conformational Color Polymorphism and Control of Crystallization of 5-Methyl-2-[(4-methyl-2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile. *J. Pharm. Sci.* **90**, 371–388 (2001).
58. Uzoh, O. G., Cruz-Cabeza, A. J. & Price, S. L. Is the Fenamate Group a Polymorphophore? Contrasting the Crystal Energy Landscapes of Fenamic and Tolfenamic Acids. *Cryst. Growth Des.* **12**, 4230–4239 (2012).
59. Lutker, K. M., Tolstyka, Z. P. & Matzger, A. J. Investigation of a Privileged Polymorphic Motif: A Dimeric ROY Derivative. *Cryst. Growth Des.* **8**, 136–139 (2008).
60. Heskia, A., Maris, T. & Wuest, J. D. Foiling Normal Patterns of Crystallization by Design. Polymorphism of Phosphangulene Chalcogenides. *Cryst. Growth Des.* **19**, 5390–5406 (2019).
61. Lévesque, A.; Maris, T.; Wuest, J. D., unpublished results.

62. Weissbuch, I., Leiserowitz, L. & Lahav, M. “Tailor-Made” and Charge-Transfer Auxiliaries for the Control of the Crystal Polymorphism of Glycine. *Adv. Mater.* **6**, 952–956 (1994).
63. For a discussion of mixed crystals, solid solutions, eutectics, and cocrystals, see: Cherukuvada, S. & Nangia, A. Eutectics as Improved Pharmaceutical Materials: Design, Properties and Characterization. *Chem. Commun.* **50**, 906–923 (2014).
64. Kitaigorodsky, A. I. *Mixed Crystals*; Springer-Verlag: Berlin, 1984.
65. Bruni, G. Solid Solutions. *Chem. Rev.* **1**, 345–375 (1925).
66. Lusi, M. Engineering Crystal Properties through Solid Solutions. *Cryst. Growth Des.* **18**, 3704–3712 (2018).
67. Cruz-Cabeza, A. J., Lestari, M. & Lusi, M. Cocrystals Help Break the “Rules” of Isostructurality: Solid Solutions and Polymorphism in the Malic/Tartaric Acid System. *Cryst. Growth Des.* **18**, 855–863 (2018).
68. Romasanta, A. K. S., Braga, D., Duarteb, M. T. & Grepioni, F. How Similar is Similar? Exploring the Binary and Ternary Solid Solution Landscapes of *p*-Methyl/Chloro/Bromo-Benzyl Alcohols. *CrystEngComm* **19**, 653–660 (2017).
69. Schur, E., Nauha, E., Lusi, M. & Bernstein, J. Kitaigorodsky Revisited: Polymorphism and Mixed Crystals of Acridine/Phenazine. *Chem. Eur. J.* **21**, 1735–1742 (2015).
70. Lusi, M., Vitorica-Yrezabal, I. J. & Zaworotko, M. J. Expanding the Scope of Molecular Mixed Crystals Enabled by Three Component Solid Solutions. *Cryst. Growth. Des.* **15**, 4098–4103 (2015).

71. Braga, D., Grepioni, F., Maini, L., Polito, M., Rubini, K., Chierotti, M. R. & Gobetto, R. Hetero-Seeding and Solid Mixture to Obtain New Crystalline Forms. **15**, 1508-1515, (2009).
72. Oliveira, M. A., Peterson, M. L. & Klein, D. Continuously Substituted Solid Solutions of Organic Co-Crystals. *Cryst. Growth Des.* **8**, 4487–4493 (2008).
73. Myasnikova, R. M. Lattice Distortions in Organic Solid Solutions. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **90**, 195–204 (1982).
74. See the Supporting Information for details.
75. Cartner, A., Kettle, S. F. A., Rakshit, S. & Willis, D. Part XXV.—Volume-Modulated Frequency Changes in the Raman Spectra of Mixed Hexacarbonyl Crystals,  $M_xM'_y$ - $x(\text{CO})_6$ ,  $M, M' = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$ . *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **78**, 369–377 (1982).
76. Gao, M., Shi, Z. Wang, M. & Zheng, Q.-H. [ $^{13}\text{C}$ ]Olanzapine, Radiosynthesis and Lipophilicity of a New Potential PET 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> Receptor Radioligand. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 1953–1956 (2013).



***Chapitre 3.***  
***Conclusion***

Nous avons synthétisé avec succès un nouveau dérivé de 2-aminofurane, une famille de composés particulièrement difficiles à préparer en raison de leur instabilité, en modifiant largement la méthode classique de déprotection des amides par la méthode de chlorures d'imines. À partir de ce dérivé de 2-aminofurane, FuROY, un nouveau dérivé de ROY aux particularités uniques, a été synthétisé.

À l'aide de ce composé, nous avons démontré que ce type de modification permet de conserver l'inclination polymorphique de ROY, tout en favorisant la cristallisation de structures complètement différentes. De plus, malgré cette modification, FuROY a conservé sa capacité d'interagir avec ROY, permettant la formation de cristaux mixtes variés dont le ratio ROY : FuROY varie grandement.

Nous avons ainsi découvert que la formation de cristaux mixtes entre deux composés compatibles peut créer des structures mixtes non accessibles autrement. Ces nouvelles structures mixtes peuvent à leur tour seeder les composés d'origine purs afin de recréer la même structure contenant uniquement l'un des deux composés d'origine. Ainsi, il devient possible de générer de nouveaux polymorphes qui semblent, jusqu'à preuve du contraire, inaccessibles autrement, dans ce cas FuROY Y ainsi que ROY Y19.

À l'aide de ces cristaux mixtes, nous avons aussi généré le premier cristal unique d'un polymorphe connu dont la formation d'un cristal unique était inaccessible (ROY PO13). Il est intéressant que ce cristal unique ait pu être généré même si cette structure n'était pas accessible pour l'un des deux composés présents dans le cristal mixte. Les cristaux mixtes ont donc un potentiel élevé pour générer de nouvelles structures.

Afin d'accéder aux cristaux uniques particulièrement instables de FuROY Y et ROY Y19, nous avons également inventé une nouvelle stratégie qui permet la formation de cristaux uniques trop instables pour être formés dans des conditions standard. Il fut découvert qu'en appliquant le seeding à partir de cristaux mixtes à l'un de leurs composés d'origine pur, fondu et en suspension dans l'eau, il était possible de générer des cristaux uniques caractérisables par XRD. Ainsi, suite à toutes ces découvertes, nous avons pu rapporter deux nouvelles structures de ROY résolues par XRD. Cela amène ROY à égalité avec l'aripiprazole au rang de composé organique avec le plus de polymorphes dont la structure a été résolue par XRD avec un total de 9 structures.

Nous sommes sûrs que ces découvertes permettront d'accéder à de nombreux nouveaux polymorphes d'une grande variété de composés et de résoudre de nombreuses nouvelles structures cristallines par XRD. Nous croyons que ces trouvailles seront d'un intérêt particulier dans l'industrie pharmaceutique où les polymorphes ont un rôle critique à jouer et où l'existence préalable de banques de dérivés des composés pharmaceutiques devrait permettre de préparer facilement des cristaux mixtes pour engendrer de nouveaux polymorphes.

## Annexe 1. Information supplémentaire du chapitre 2

### I. Experimental details

All reagents and solvents were obtained from commercial sources and used without further purification unless otherwise indicated. ROY was prepared by modifying a published method.<sup>1</sup>

The Raman data was acquired using a Renishaw inVia Reflex spectrometer using a 785 nm laser passing through a 1800 cm<sup>-1</sup> grating and a 50x objective lens. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Bruker Avance 400 spectrometer operating at 400 MHz and 100 MHz, respectively. XRD data were collected on a Bruker Venture Metaljet diffractometer using GaK $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.34139 \text{ \AA}$ ) or on a Bruker Smart APEX diffractometer using CuK $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54179 \text{ \AA}$ ). During all experiments, samples were cooled using an Oxford Cryostream liquid-N<sub>2</sub> device (at 150 K) or a Bruker Kryoflex device (down to 100 K). Cell lattice parameters were determined using reflections taken from three sets of 104 frames (GaK $\alpha$  instrument) or 180 frames (CuK $\alpha$  instrument) measured and harvested within the *APEX3* suite of programs.<sup>2</sup> Some of the samples featured very small crystals that diffracted weakly, so for measurements performed with the Cu instrument, two different exposure times were used for low-angle and high-angle frames, with a longer exposure time for the high-angle data (typically 3 sec at low angle and 30 sec at high angle). Integration of frames was performed using *SAINTE*,<sup>2</sup> and a semiempirical absorption correction was applied with *SADABS*.<sup>3</sup> The structures were solved using a dual-space and intrinsic phasing approach with *SHELXT*,<sup>4</sup> and the refinement was carried out using *SHELXL-2018/3*<sup>5</sup> within the *OLEX2* suite of software.<sup>6</sup> The sample measured for the FuROY ON triclinic polymorph was refined as a two-component twin as found by the *TWINTOTMAT* routine in *PLATON*.<sup>7</sup> Predicted powder X-ray diffraction patterns were calculated using *MERCURY*.<sup>8</sup>

**2-Amino-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile (4).**<sup>51</sup> Sodium hydride (12.5 g, 60% w/w in oil, 315 mmol) was added slowly under N<sub>2</sub> to stirred dry EtOH (180 mL) at 0 °C.

A solution of malononitrile (18.8 g, 285 mmol) in EtOH (20 mL) was then added, followed by the dropwise addition of a solution of propylene oxide (16.6 g, 286 mmol) in EtOH (50 mL). The resulting mixture was kept at 0 °C for an additional 10 min, the cooling bath was removed, and the mixture was stirred for 2 h at 25 °C. Volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, the residual oil was poured into ice-cold brine (130 mL), and the mixture was stirred. The resulting precipitate was separated by filtration, washed three times with ice-cold brine, and dissolved in acetone. The solution was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Volatiles were removed from the filtrate by evaporation under reduced pressure, and the solid residue was stirred with hexane, separated by filtration, washed three times with hexane, and dried under reduced pressure to afford 2-amino-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile (**4**) as a colorless solid (16.4 g, 132 mmol, 46%). The solid must be stored under an inert atmosphere to avoid decomposition: mp 101–102 °C (lit.<sup>51</sup> mp 101–102 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84–4.78 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 2.99 (dd, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 119.6, 80.6, 51.3, 36.2, 21.5.

***N*-(3-Cyano-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (5)**. Solid 2-amino-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile (**4**; 17.1 g, 138 mmol) was mixed with solid 4-nitrobenzoyl chloride (30.6 g, 165 mmol), and the mixture of solids was added to preheated dry pyridine (300 mL) at 50 °C with strong stirring. After 15 min, a <sup>1</sup>H NMR spectrum was recorded, and 85% conversion was observed. More 4-nitrobenzoyl chloride (5.11 g, 27.5 mmol) was added, and stirring at 50 °C was continued for 15 min. The mixture was then allowed to cool to 25 °C, and water (400 mL) was added with vigorous stirring. The resulting yellow precipitate was separated by filtration, washed three times with water (250 mL), and dried under reduced pressure to afford the desired *N*-(3-cyano-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**5**; 28.8 g, 105 mmol, 76%): mp 200–202 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 5.00–4.91 (m, 1H), 3.15 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1H), 1.40 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.1, 156.6, 149.7, 137.8, 129.8, 123.6, 116.1, 78.6, 69.0, 36.8, 20.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 291.10878, found 291.10849.

***N*-(3-Cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (6)**. Under N<sub>2</sub>, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (0.506 g, 2.23 mmol) was added to dry DMF (7.5 mL) preheated to

135 °C, followed by *N*-(3-cyano-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**5**; 0.508 g, 1.86 mmol). After 20 min, the mixture was cooled to 25 °C, and water (20 mL) was added with stirring. The resulting precipitate was separated by filtration, washed four times with MeOH, and dried under vacuum to afford the desired *N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**6**) as a yellow-brown solid (0.398 g, 1.47 mmol, 79%): mp 204 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.1, 149.8, 149.7, 148.3, 137.7, 129.6, 123.8, 113.4, 107.7, 86.1, 12.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 289.09313, found 289.09297.

**(Z)-N-(3-Cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (7)**. Under N<sub>2</sub>, a solution of dry pyridine (0.064 g, 0.81 mmol) in dry dioxane (4 mL) was quickly added to a solid mixture of PCl<sub>5</sub> (0.537 g, 2.57 mmol) and *N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**6**; 0.200 g, 0.737 mmol). The resulting mixture was stirred, heated at reflux for 15 min, and cooled to 50 °C. MeOH was then added until solids disappeared and bubbling stopped. Volatiles were removed from the mixture by evaporation under reduced pressure. The residue of brown solid was mixed with enough MeOH to form a slurry, and the solid phase was separated by filtration and washed three times with a small amount of MeOH to afford *(Z)*-*N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (**7**) as a yellow solid (0.121 g, 0.418 mmol, 57%). Note: the yield on large scales is generally reduces by half. The compound is hydrolyzed readily by contact with moisture to give the starting amide **5**, so it was typically used without further purification. However, a sample of analytical purity could be prepared in the form of yellow needles by crystallization from boiling MeCN: mp 189 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.42 (m, 2H), 8.34 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). The identity of the intermediate was further confirmed by using X-ray diffraction to determine the structure of the crystals.<sup>73</sup>

**2-Amino-5-methylfuran-3-carbonitrile (3).** Quinoline (4.00 g, 30.6 mmol) was added to a mixture of (*Z*)-*N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (**7**; 3.60 g, 12.4 mmol) and ethylene glycol (15 mL). The resulting suspension was stirred and heated at 135 °C until no solid remained (3 minutes in a microwave reactor). The resulting mixture was diluted with an equal volume of water. The aqueous mixture was extracted three times with EtOAc, and the combined extracts were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed from the filtered extracts by evaporation under reduced pressure. Silica and EtOAc were added to the oily residue, the suspension was stirred briefly, volatiles were removed under reduced pressure, and the resulting yellow-brown powder was added to a column prepared for flash chromatography (silica). Note: Using a particularly long column with a larger than usual amount of silica is advisable for optimal separation. Elution with 4:6 Et<sub>2</sub>O/toluene yielded fractions from which a yellow solid mixed with brown oil was obtained by evaporation of solvent under reduced pressure. The desired product was extracted by swirling the mixture with boiling hexane and decanting the extracts, which left the brown oil behind. This process was repeated 4-6 times until extraction was complete. Volatiles were removed from the combined extracts by evaporation under reduced pressure to give 2-amino-5-methylfuran-3-carbonitrile (**3**; 0.995 g, 8.13 mmol, 65%) in the form of pale yellow needles. Note: The yield obtained in smaller scales or in batch is typically in the 25% to 45% range. The compound is unstable when heated or dissolved, but it can be stored in the solid form at 25 °C for over a week: mp 80 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (q, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H), 4.57 (bs, 2H), 2.15 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 143.2, 115.7, 105.7, 69.5, 13.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O 123.05531, found 123.05529.

**5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]furan-3-carbonitrile (2) (FuROY).** A solution of 2-amino-5-methylfuran-3-carbonitrile (**3**; 0.995 g, 8.13 mmol), 1-bromo-2-nitrobenzene (1.64 g, 8.13 mmol),  $K_3PO_4$  (2.07 g, 9.73 mmol), phenylboronic acid (0.196 g, 1.60 mmol), and JohnPhos (0.486 g, 1.60 mmol) in dry dioxane (15 mL) was sparged with  $N_2$  in an ultrasonic bath for 10 min.  $Pd(OAc)_2$  (0.182 g, 0.80 mmol) was then added under  $N_2$ , and the mixture was heated at 95 °C for 20 min. Silica and EtOAc were added, the mixture was stirred briefly, and volatiles were removed by evaporation under reduced pressure. The resulting orange powder was added to a column prepared for flash chromatography (silica). Note: Using a short column with a moderate amount of silica is advisable for optimal separation. Elution with 1:4 THF/hexane yielded fractions from which a red solid mixed with oil was obtained by evaporation of solvent under reduced pressure. The solid was scraped from the walls of the flask used for evaporation, distilled water was added, and the mixture was stirred in an ultrasonic bath for 5 min. The red solid was then separated by filtration, washed with distilled water, and dried under reduced pressure to afford 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]furan-3-carbonitrile (**2**; 1.53 g, 6.27 mmol, 77%). Note: Yields:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.85 (bs, 1H), 8.25 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H), 7.03 (ddd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 2.32 (d,  $^4J = 1.1$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.2, 148.5, 138.3, 136.3, 134.6, 126.7, 120.9, 117.5, 113.2, 107.2, 84.7, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M + NH_4]^+$  calcd for  $C_{12}H_{13}N_4O_3$  261.09822, found 261.09852. FuROY was observed to crystallize in at least five different forms: Polymorphs OY (mp 102 °C,  $\nu_{CN} = 2234$   $cm^{-1}$ , orange-yellow prisms), R (mp 93 °C,  $\nu_{CN} = 2212$   $cm^{-1}$ , red rectangles), OR ( $\nu_{CN} = 2215$   $cm^{-1}$ , orange-red needles), and Y (mp



89–90 °C,  $\nu_{\text{CN}} = 2231 \text{ cm}^{-1}$ , yellow needles), as well as a solvate with dioxane (mp 65 °C,  $\nu_{\text{CN}} = 2225 \text{ cm}^{-1}$ , orange needles).

**Preparation of Mixed-Crystal Seeds for Inducing the Formation of Single Crystals of the PO13 Polymorph of ROY.** Roy and FuROY were mixed in a 2:3 molar ratio and dissolved in a 1:1 mixture of EtOH and hexane (4.0 mL) to create a solution of combined concentration 0.012 M. Slow evaporation of solvent yielded orange-yellow needles of approximate composition 40% ROY and 60% FuROY as analyzed by X-ray diffraction and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The Raman spectrum contains two bands corresponding to CN stretching ( $\nu_{\text{CN}} = 2224$  and  $2232 \text{ cm}^{-1}$ ). The resulting mixed-crystalline solid was used as described below to seed crystallization of the PO13 polymorph of ROY in the form of single crystals suitable for structural analysis by X-ray diffraction.

**Mixed-Crystal Seeding to Induce the Formation of Single Crystals of the PO13 Polymorph of ROY.** Mixed crystals of ROY and FuROY prepared as described above proved to seed the crystallization of either ROY or FuROY. When the crystals were used to seed a supercooled melt of ROY, a uniform crystalline sample of the PO13 polymorph of ROY was produced. The resulting solid was used to seed the crystallization of ROY from supersaturated solutions in either anhydrous EtOH or 1:1 ethyl acetate/hexane. This provided polymorph PO13 in the form of pale orange needles suitable for structural analysis by X-ray diffraction.

Polymorph PO13 was found to melt at 100 °C and was characterized by Raman spectroscopy, single-crystal X-ray diffraction, and DSC. The solid is easily transformed into the more stable ON or Y polymorphs of ROY. Transformation can be induced by heating, especially above 90 °C, or by allowing crystals to remain in contact with mother liquors at 25 °C. However, a sample of polymorph PO13 remained unchanged for many weeks when kept at 25 °C as a dry solid.

**Preparation of Mixed-Crystal Seeds for Inducing the Formation of Single Crystals of the Y19 Polymorph of ROY.** Roy and FuROY were mixed in a 2:3 molar ratio and dissolved in acetone (4.0 mL) to create a solution of combined concentration 0.012 M. Slow evaporation of solvent to dryness yielded a bright orange crystalline solid of approximate composition 38% ROY and 62% FuROY as analyzed by X-ray diffraction and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The resulting mixed-crystalline solid was used as described below to seed crystallization of the Y19

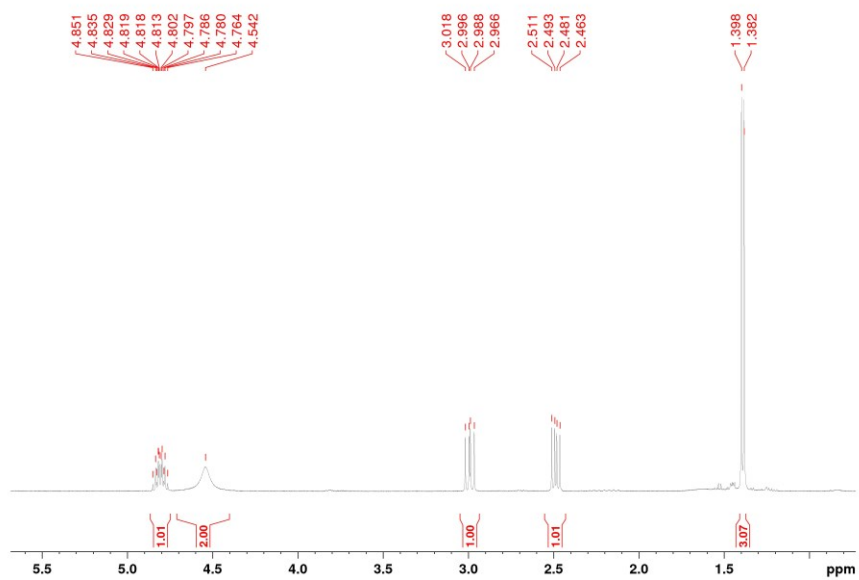
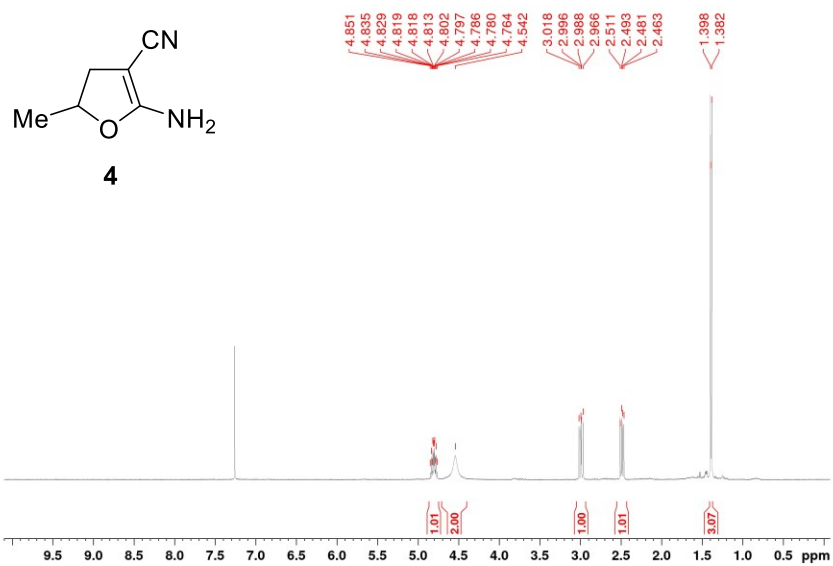
polymorph of ROY in the form of single crystals suitable for structural analysis by X-ray diffraction.

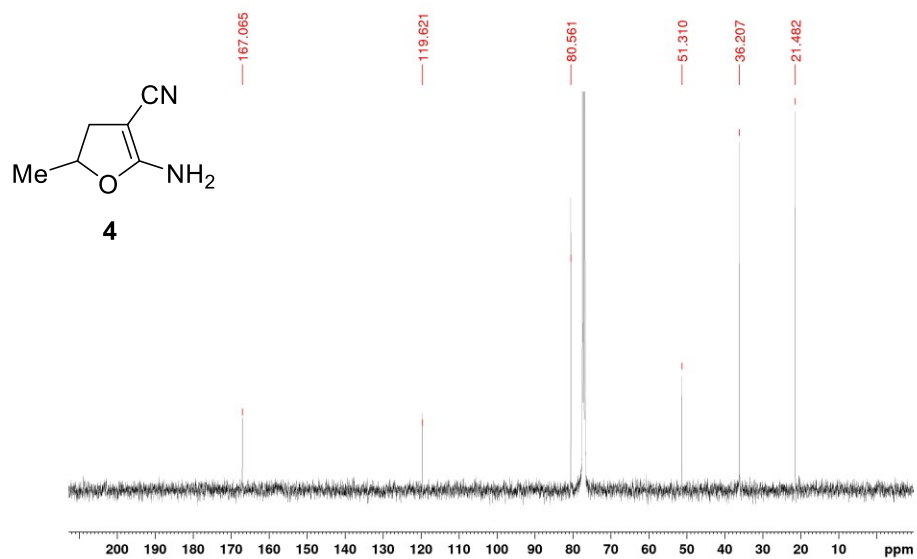
**Mixed-Crystal Seeding to Induce the Formation of Single Crystals of the Y19 Polymorph of ROY.** Mixed crystals of ROY and FuROY were prepared as described above and used to seed a supercooled melt of ROY at 65 °C. This yielded a yellow polycrystalline solid corresponding to the Y19 polymorph of ROY. To produce single crystals of the polymorph, a small amount of ROY was melted, and a droplet was transferred by pipette into vigorously stirred water at 70 °C. A small seed of mixed-crystalline ROY:FuROY was quickly inserted into the stirred suspension of molten ROY, triggering crystallization. Polymorph Y19 was produced as a polycrystalline solid, including small yellow needles. The needles were separated by hand and dried with absorbent paper.

The melting point of the crystals could not be measured in the normal way due to rapid transformation into the more stable polymorph Y of ROY. This transformation was also observed to occur when the crystals were subjected to gentle pressure by grinding, exposed to various organic solvents, or even stored at 25 °C for more than a few hours. Characterization of polymorph Y19 was based unambiguously on the Raman spectrum and structural analysis of single crystals by X-ray diffraction.

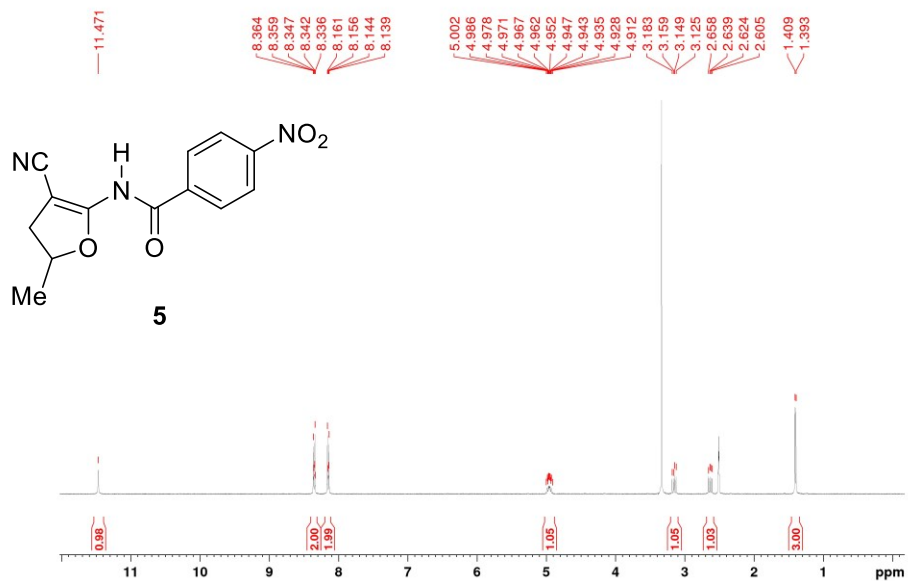
**Mixed-Crystal Seeding to Induce the Formation of Single Crystals of the Y19 Polymorph of FuROY.** The same procedure as above could be used to prepare polymorph Y19 of FuROY as a polycrystalline solid, including small yellow needles suitable for X-ray Diffraction analysis.

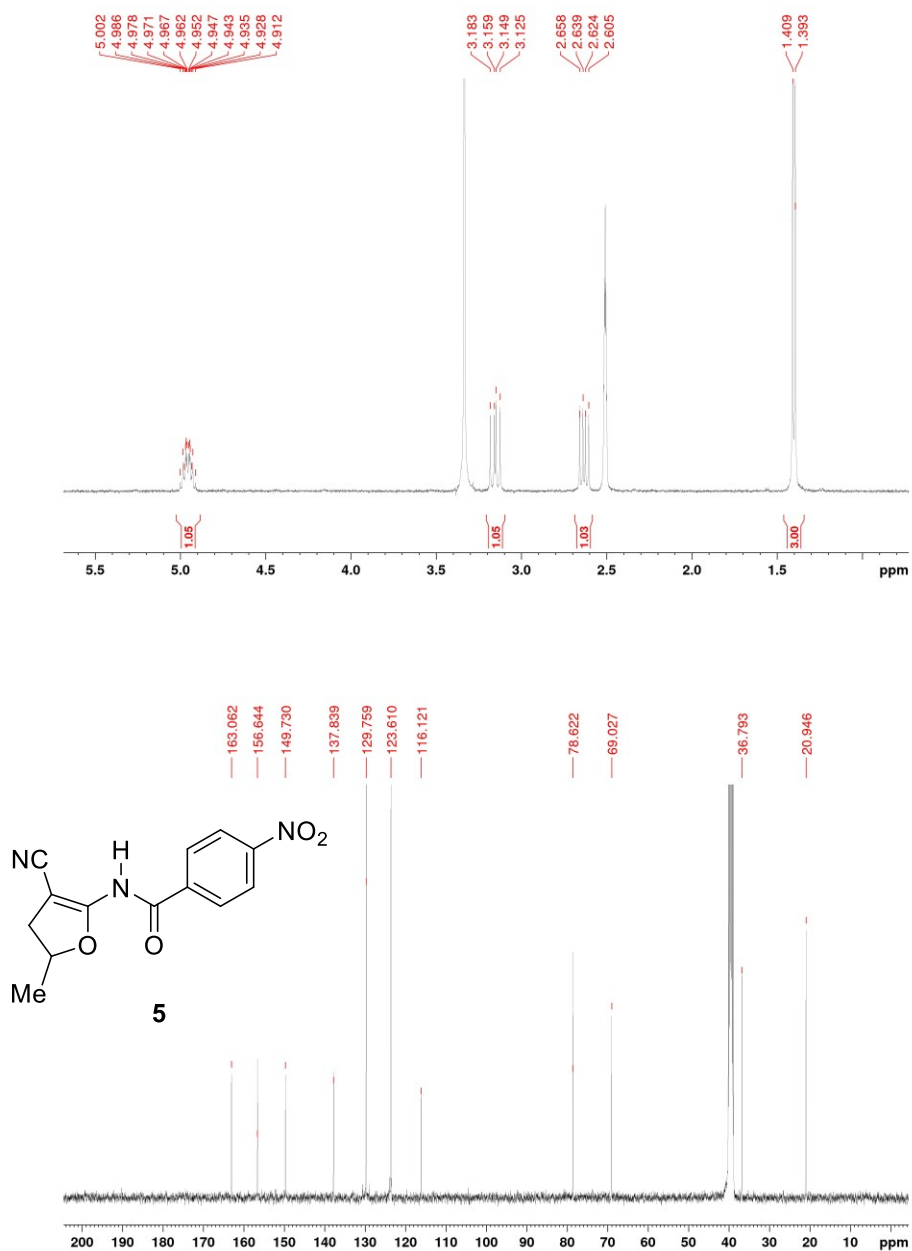
## II. NMR Spectra of Key Compounds



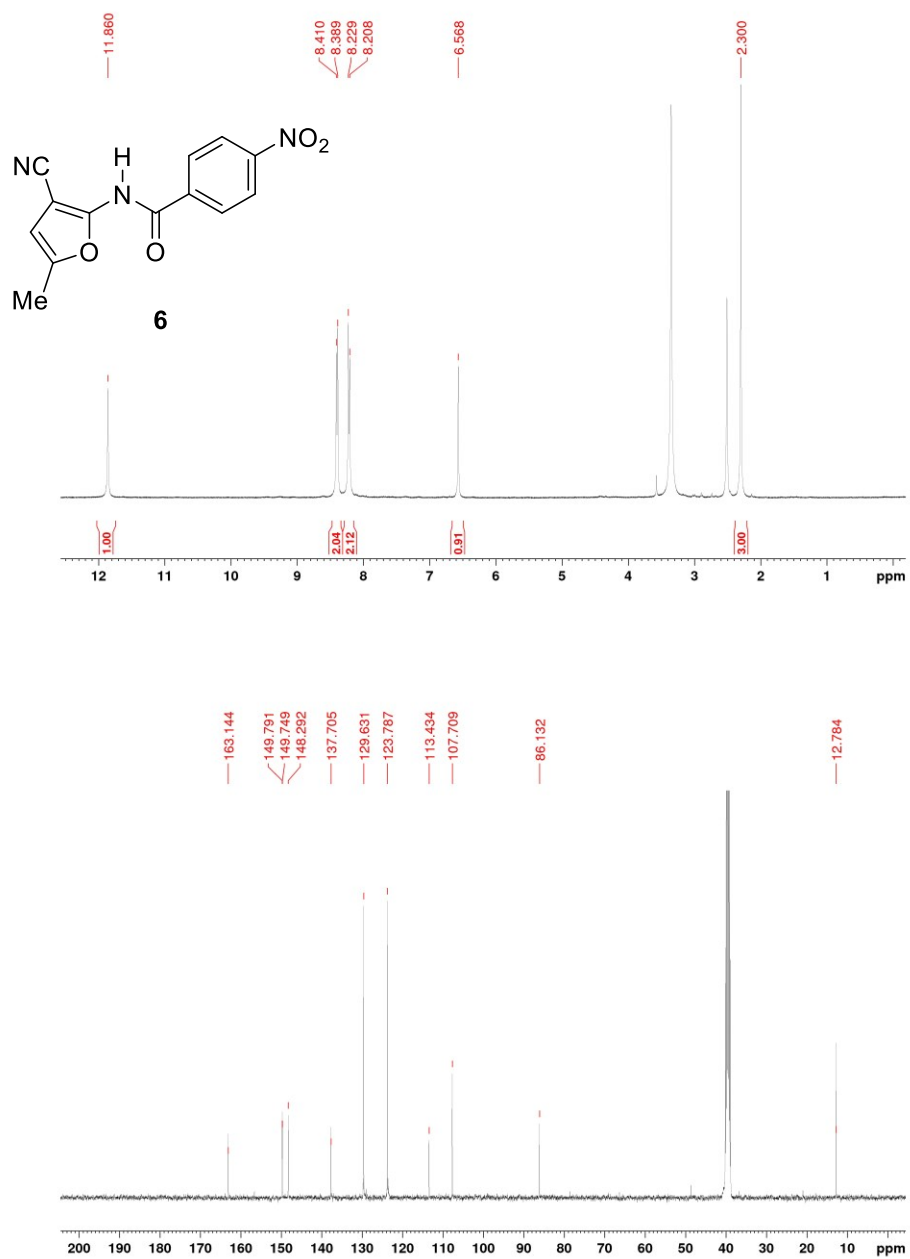


**Figure 12.** <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) and <sup>13</sup>C NMR spectrum (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of 2-amino-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile (4).

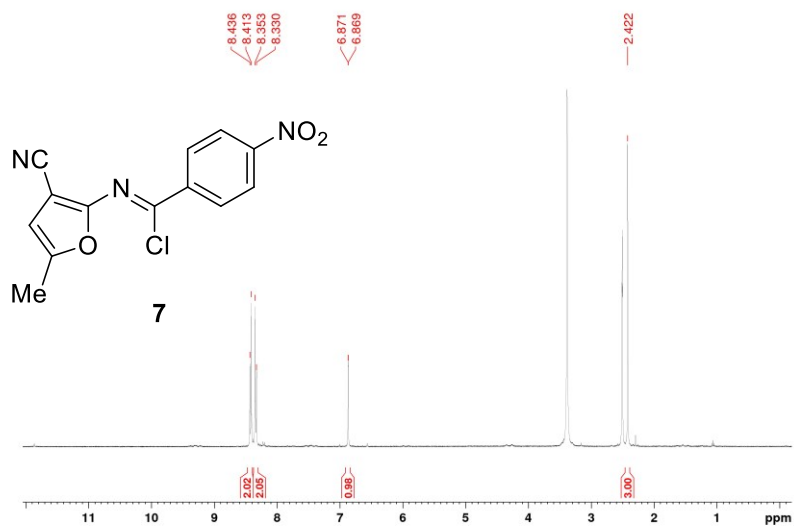




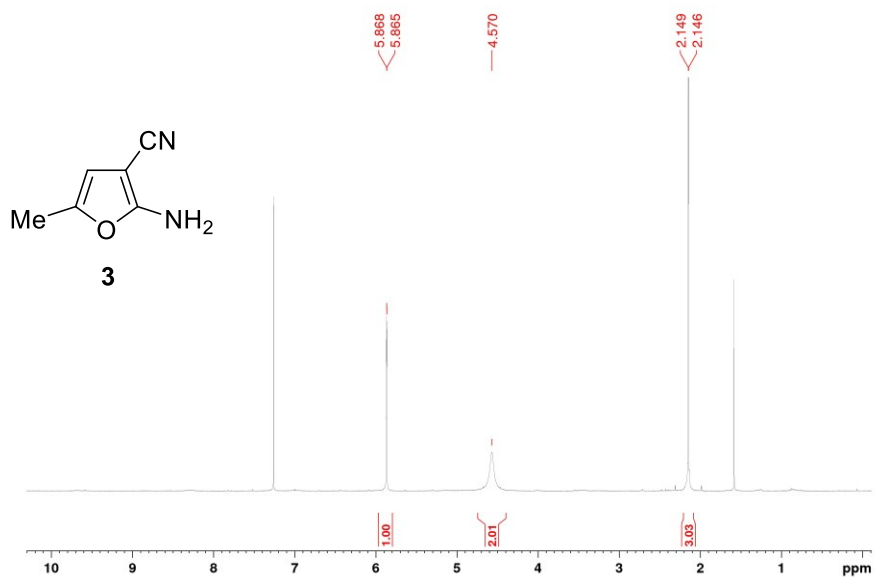
**Figure 13.** <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) and <sup>13</sup>C NMR spectrum (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) of *N*-(3-cyano-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**5**).

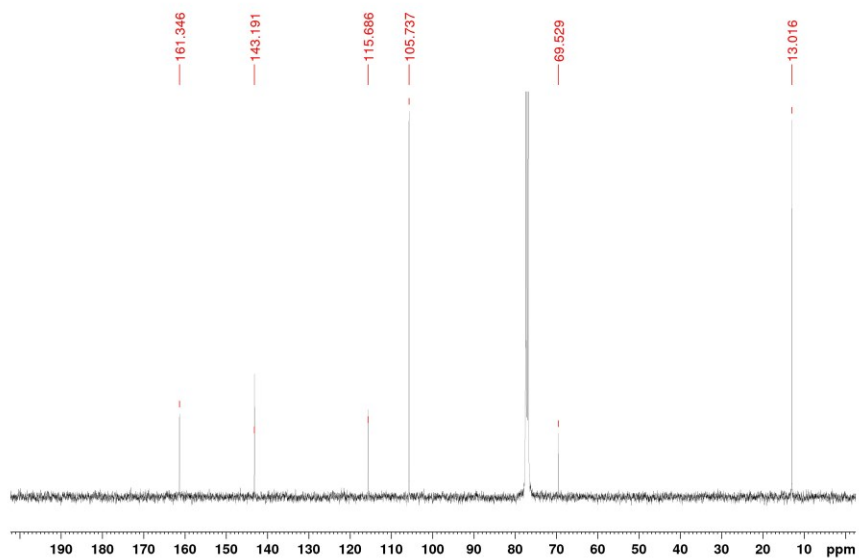


**Figure 14.** <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) and <sup>13</sup>C NMR spectrum (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) of *N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzamide (**6**).

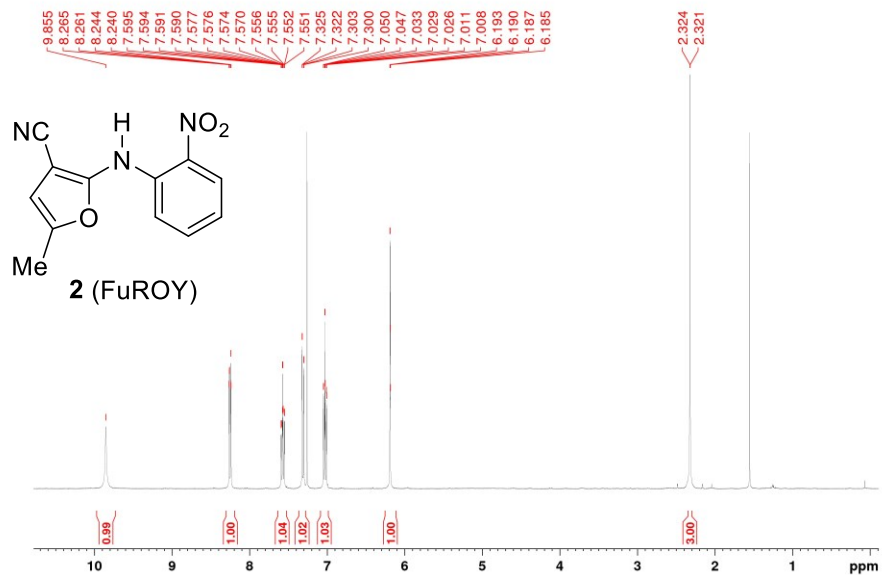


**Figure 15.** <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) of (*Z*)-*N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (7).

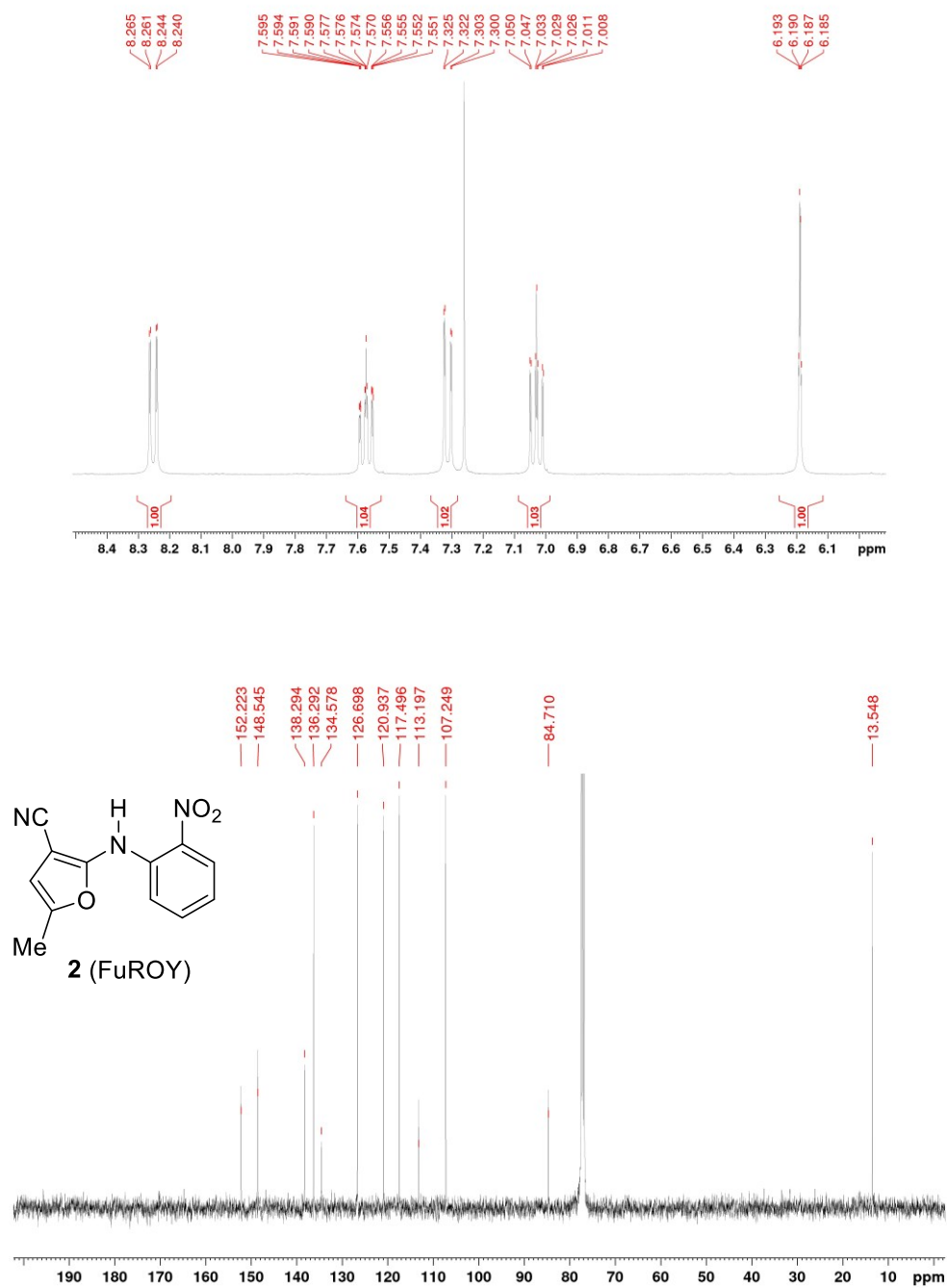




**Figure 16.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) and  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of 2-amino-5-methylfuran-3-carbonitrile (**3**).

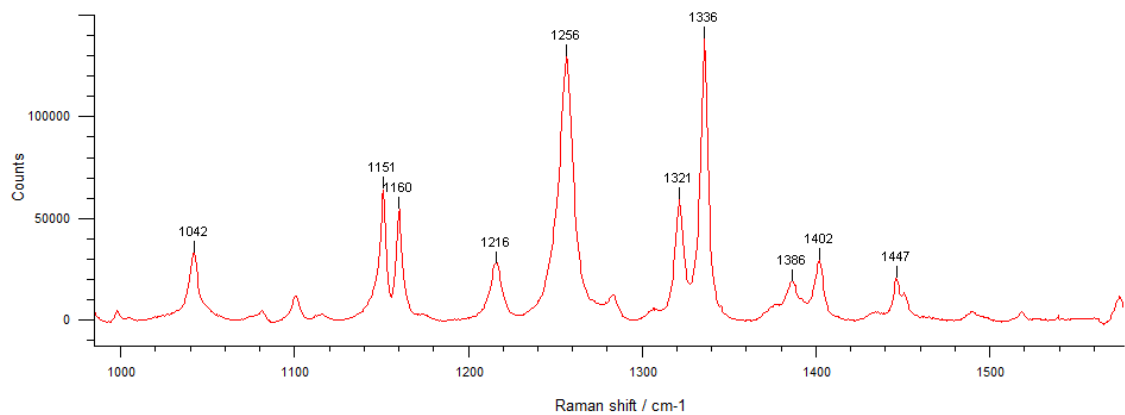




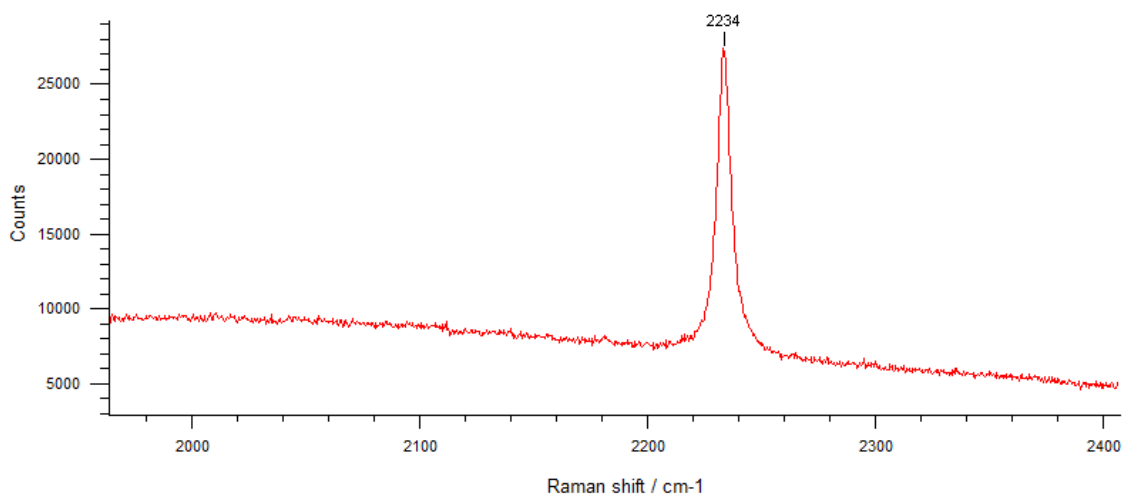


**Figure 17.** <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) and <sup>13</sup>C NMR spectrum (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]furan-3-carbonitrile (**2**).

### III. Raman Spectra

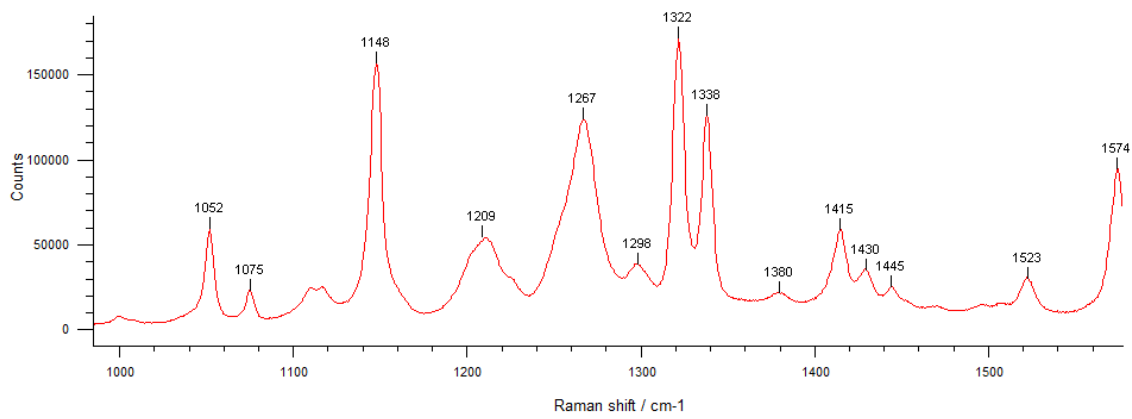


**a**

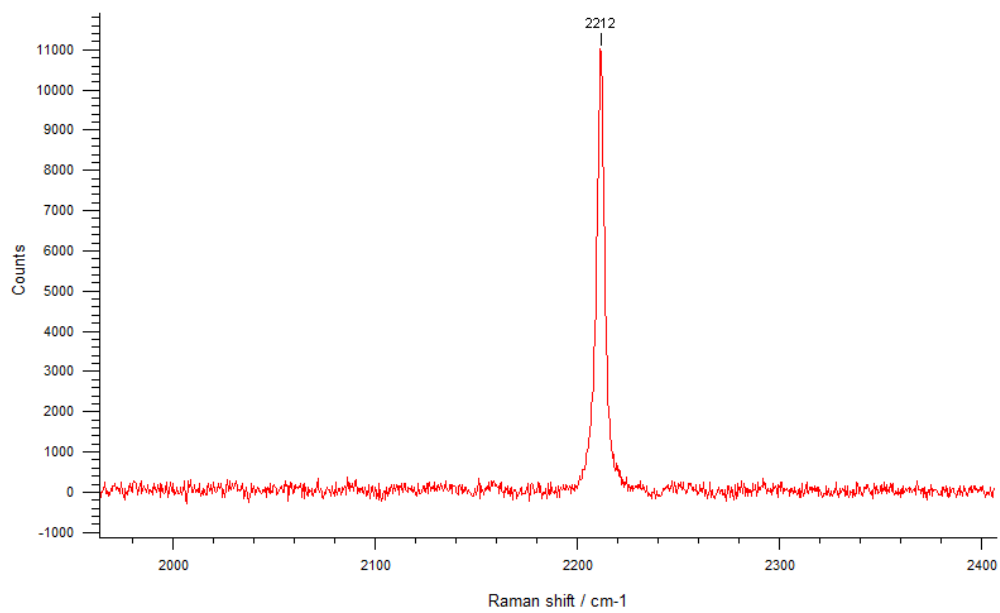


**b**

**Figure 18.** Raman spectrum of polymorph OY of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2234 cm<sup>-1</sup>.

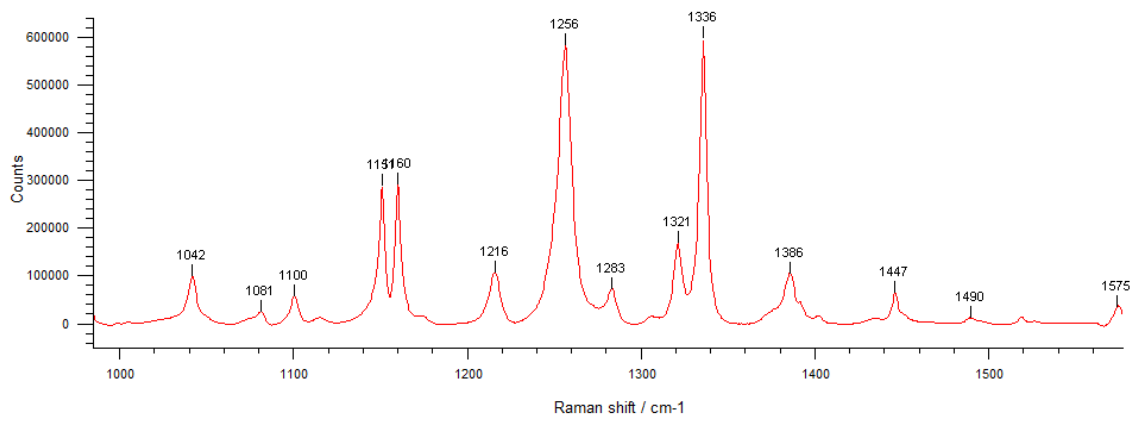


**a**

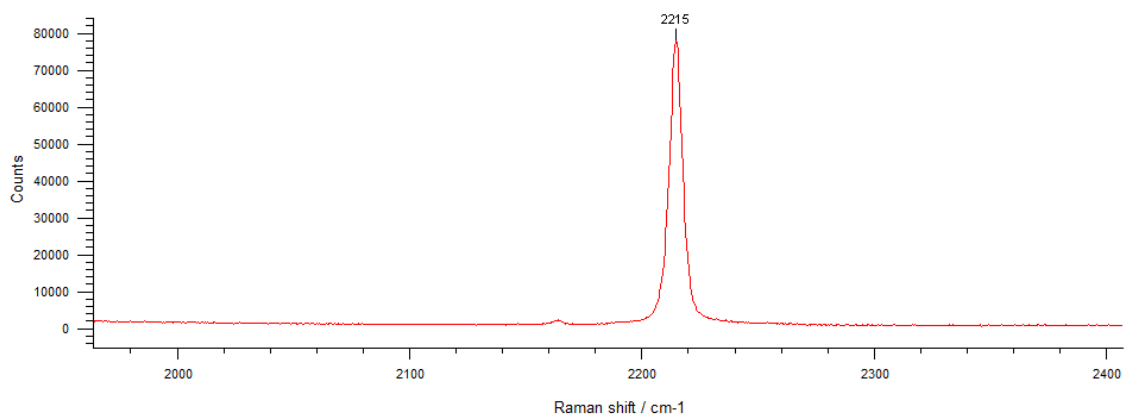


**b**

**Figure 19.** Raman spectrum of polymorph R of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2212 cm<sup>-1</sup>.

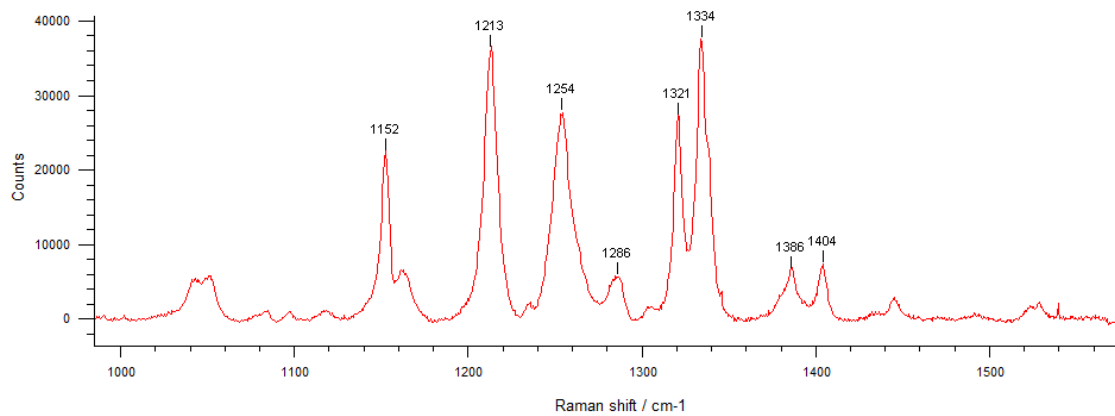


**a**

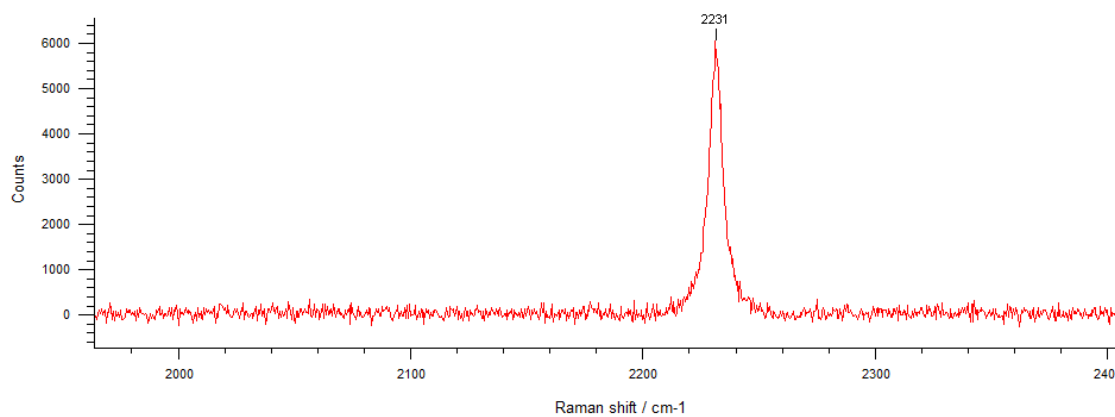


**b**

**Figure 20.** Raman spectrum of polymorph OR of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region  $1000\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$  and (b) a distinctive CN band at  $2215\text{ cm}^{-1}$ .

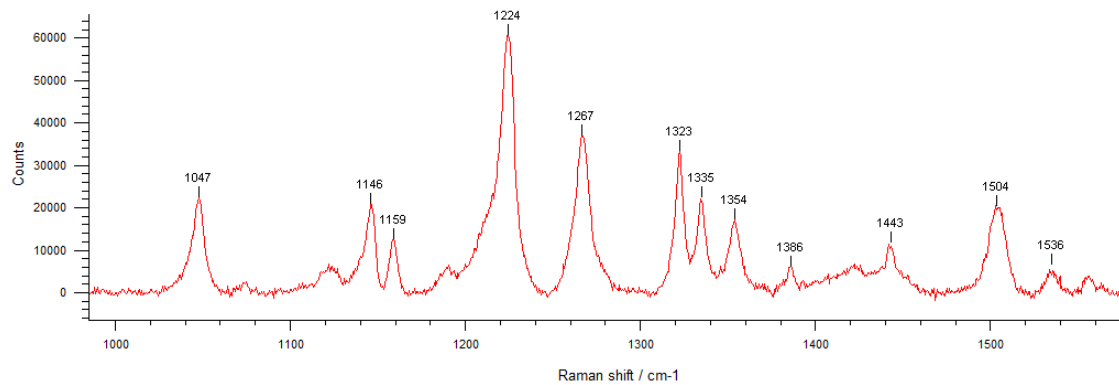


**a**

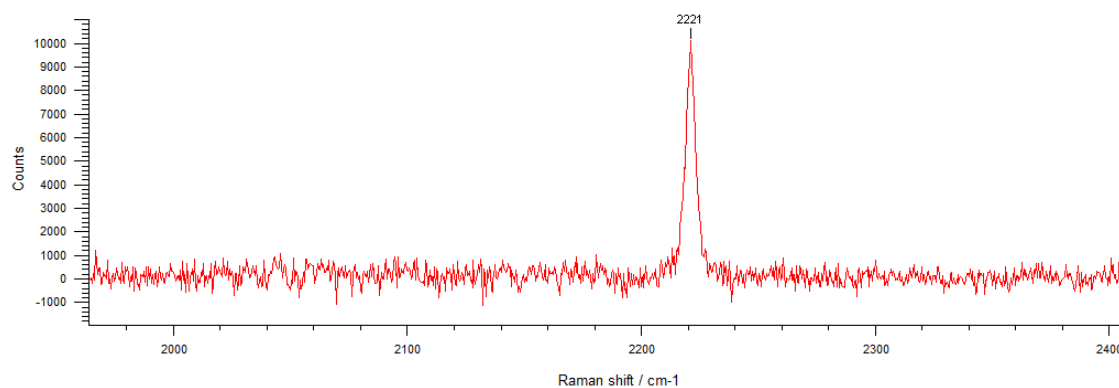


**b**

**Figure 21.** Raman spectrum of polymorph Y of FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2231 cm<sup>-1</sup>.

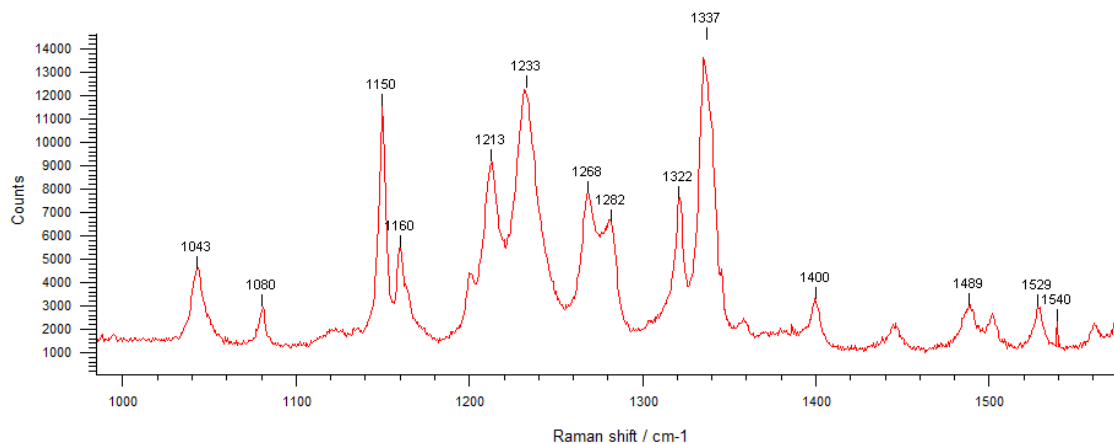


**a**

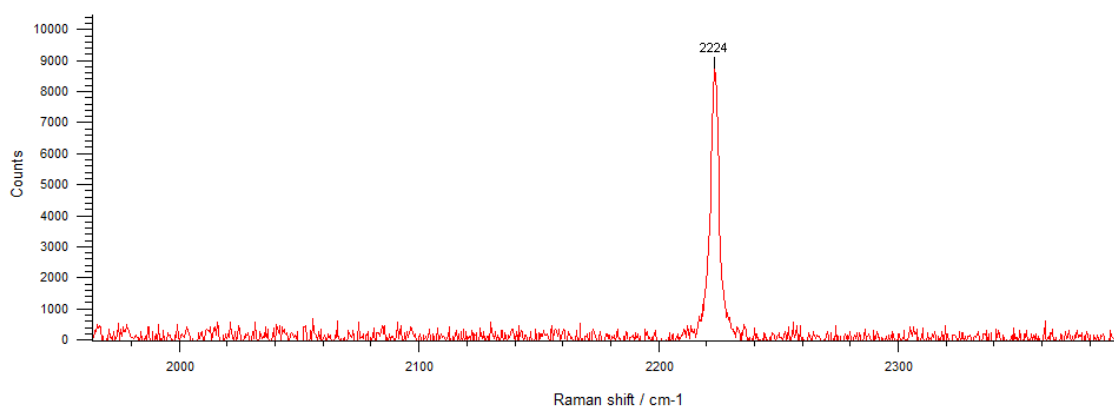


**b**

**Figure 22.** Raman spectrum of polymorph PO13 of ROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2221 cm<sup>-1</sup>.

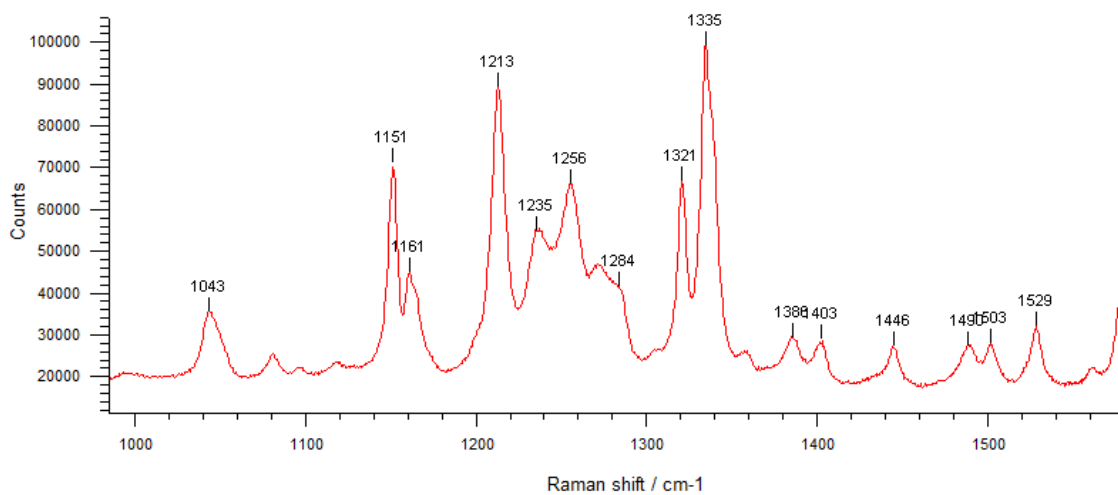


**a**

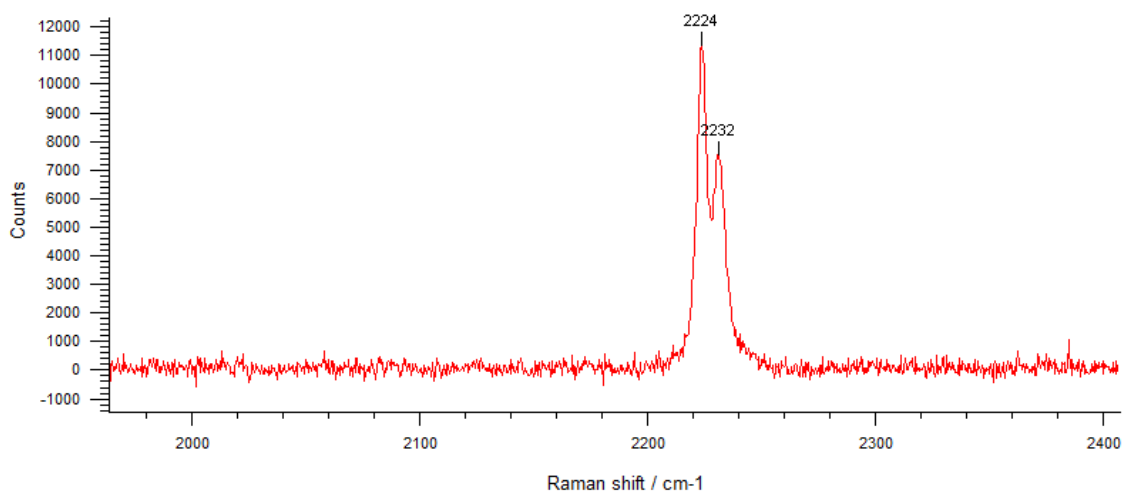


**b**

**Figure 23.** Raman spectrum of polymorph Y19 of ROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) a distinctive CN band at 2224 cm<sup>-1</sup>.



**a**

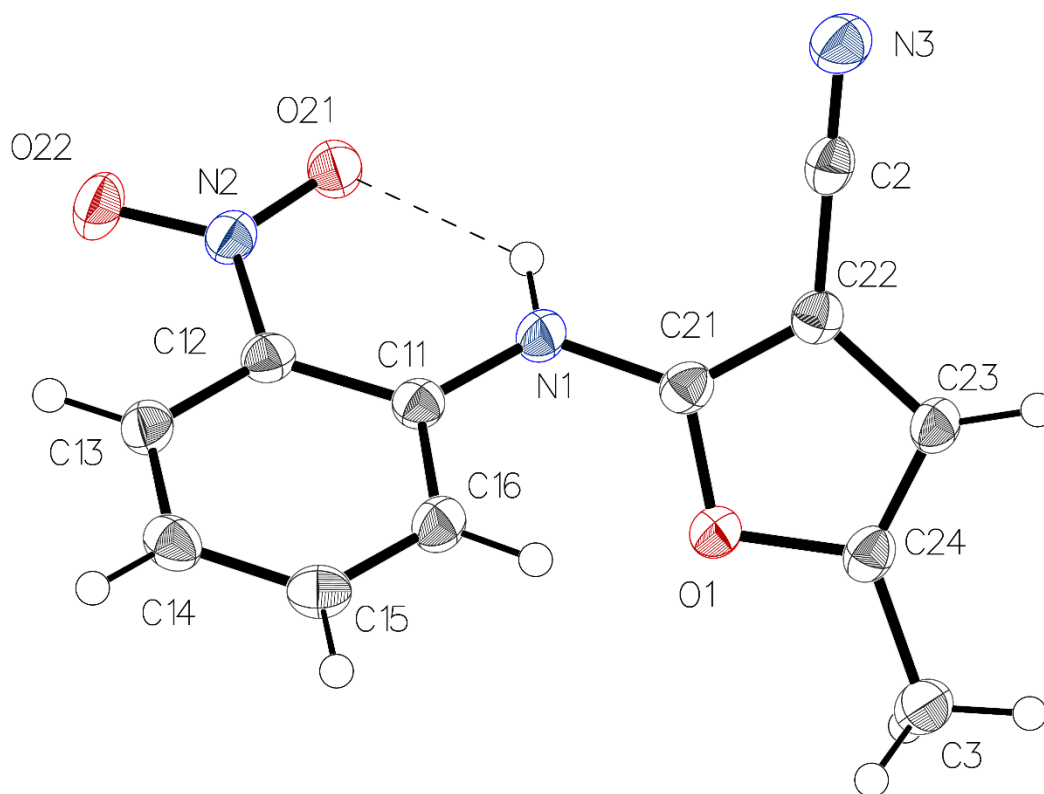


**b**

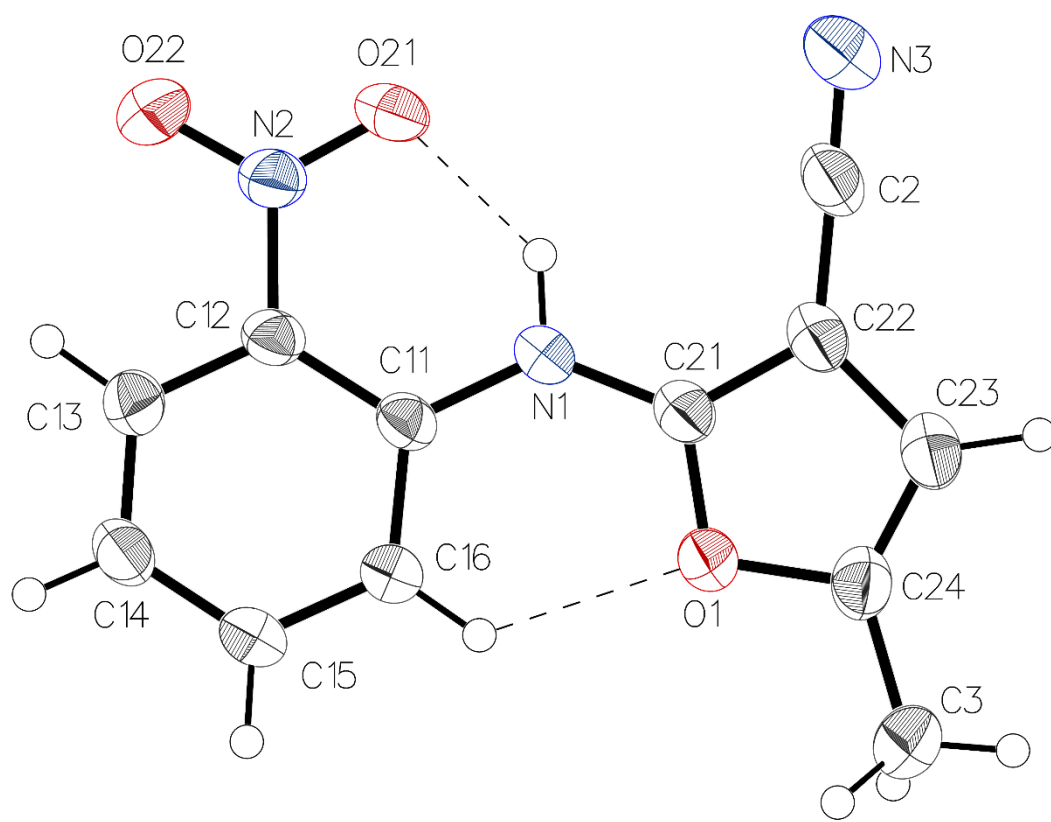
**Figure 24.** Raman spectrum of a 2:3 mixed crystal of ROY:FuROY, showing (a) characteristic peaks in the region 1000–1550 cm<sup>-1</sup> and (b) distinctive CN bands at 2224 and 2232 cm<sup>-1</sup>.

## IV. Additional Crystallographic Details

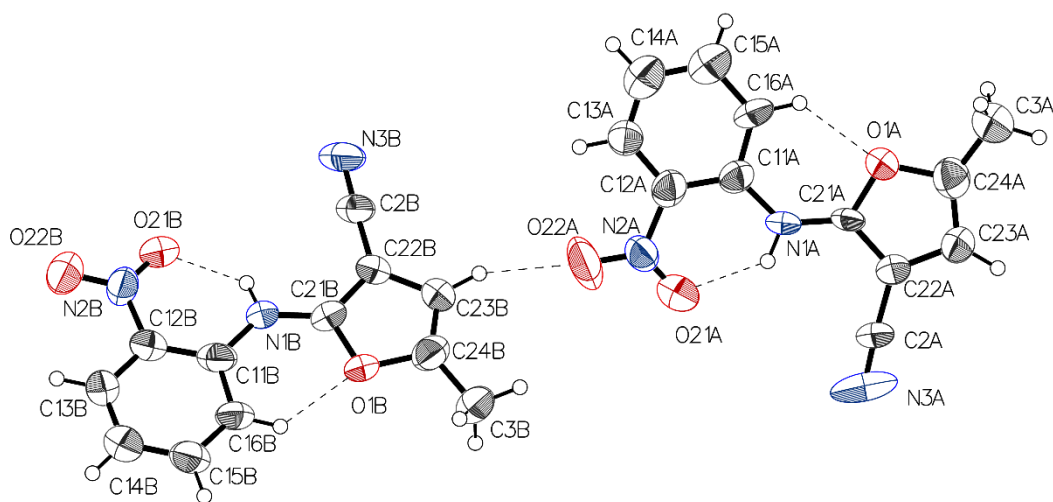




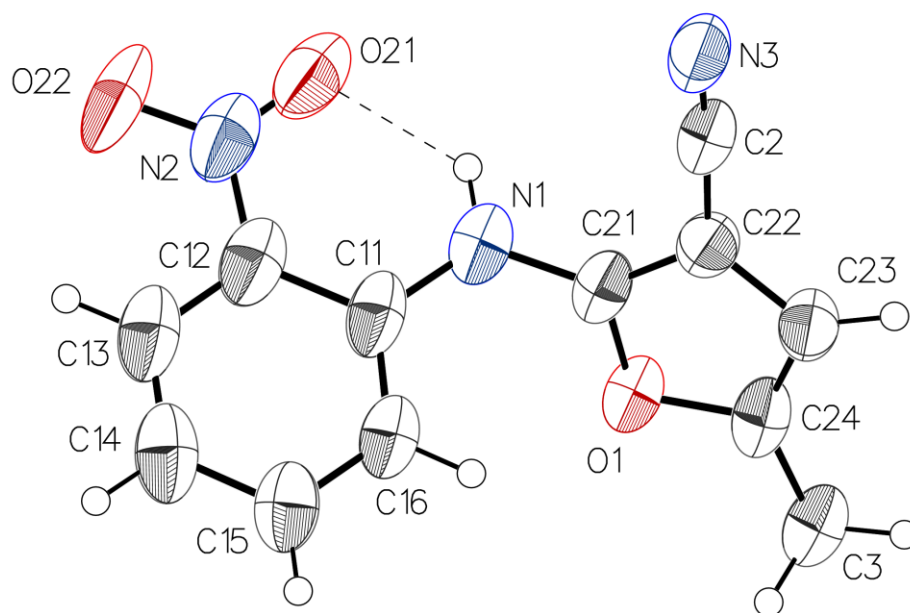
**Figure 25.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph OY of FuROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H··O hydrogen bond is shown as a broken line.



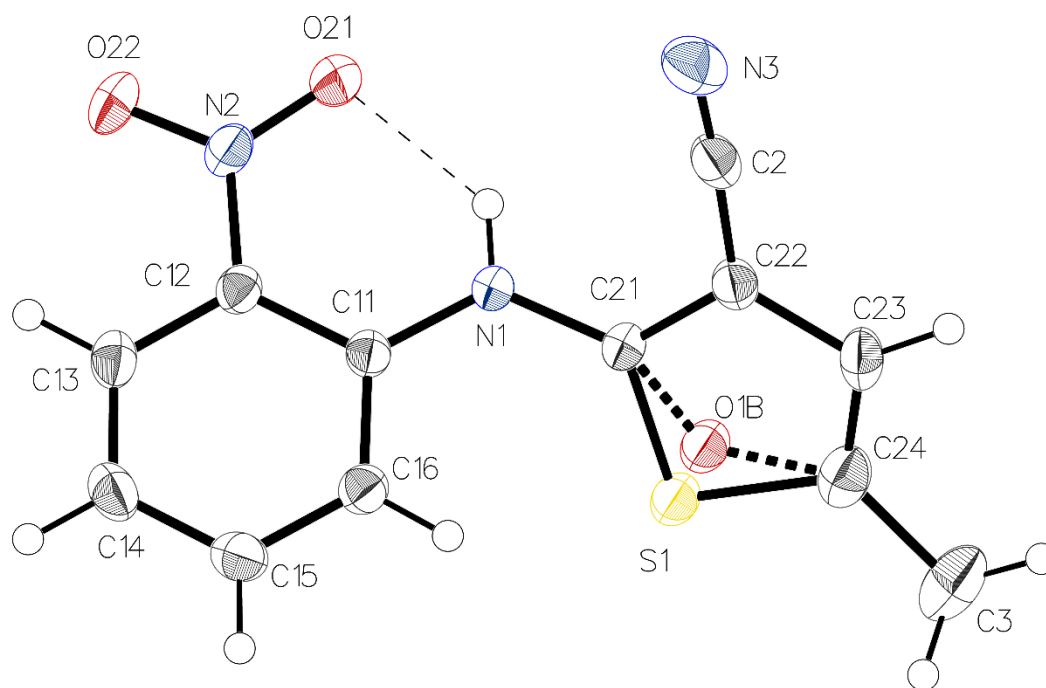
**Figure 26.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph R of FuROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Hydrogen bonds are shown as broken lines.



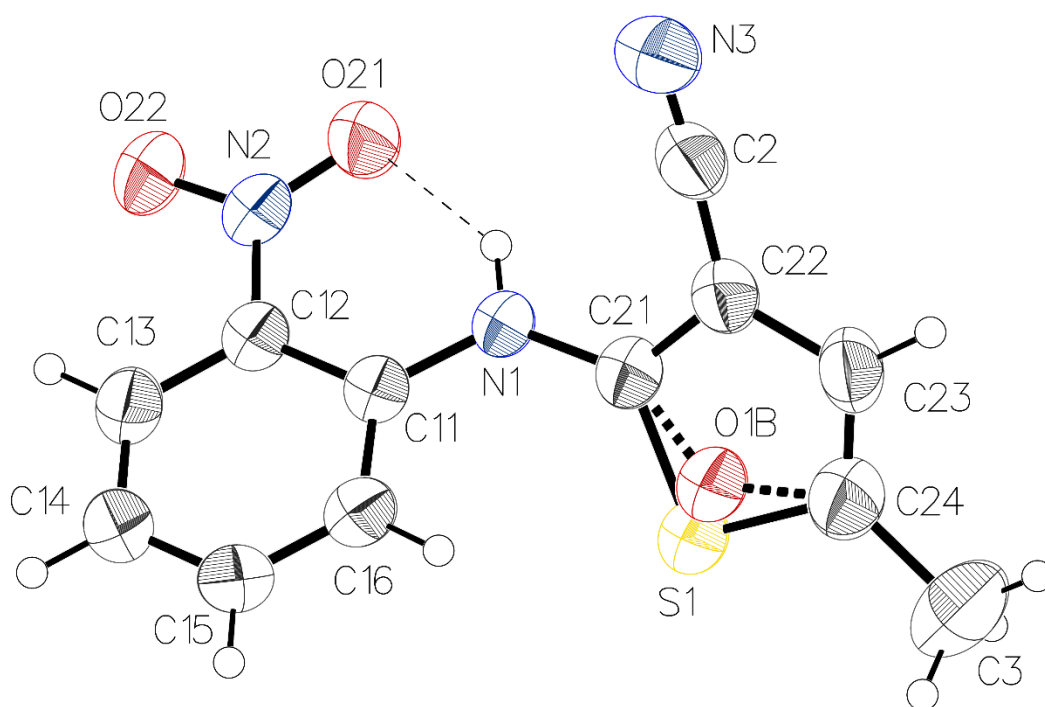
**Figure 27.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph OR of FuROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Hydrogen bonds are shown as broken lines.



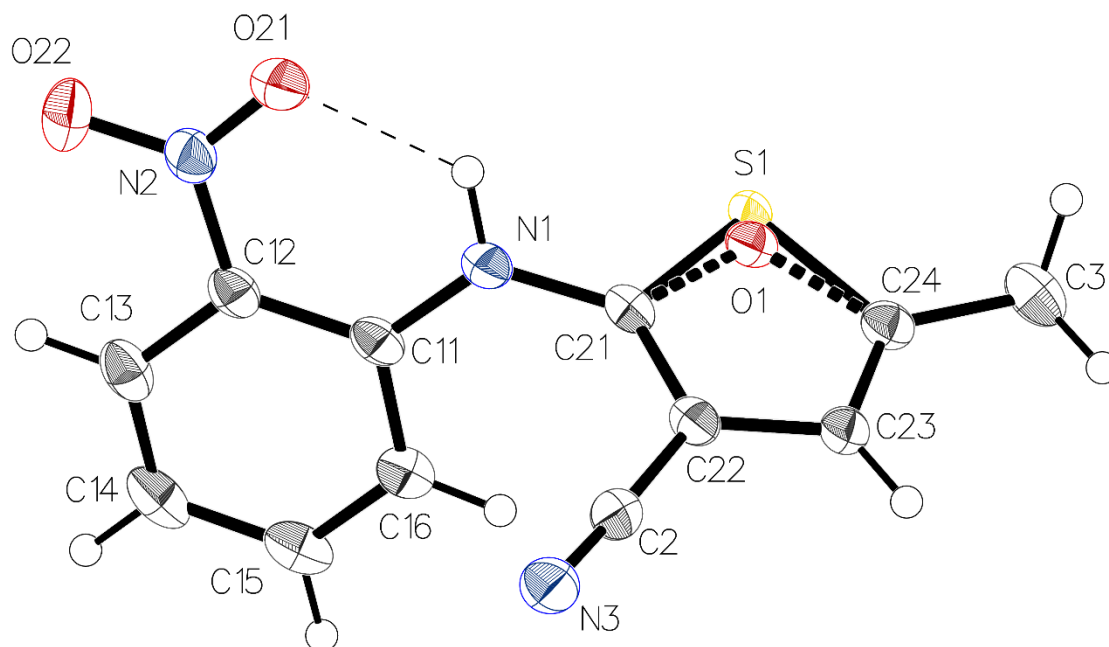
**Figure 28.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph Y19 of FuROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Hydrogen bonds are shown as broken lines.



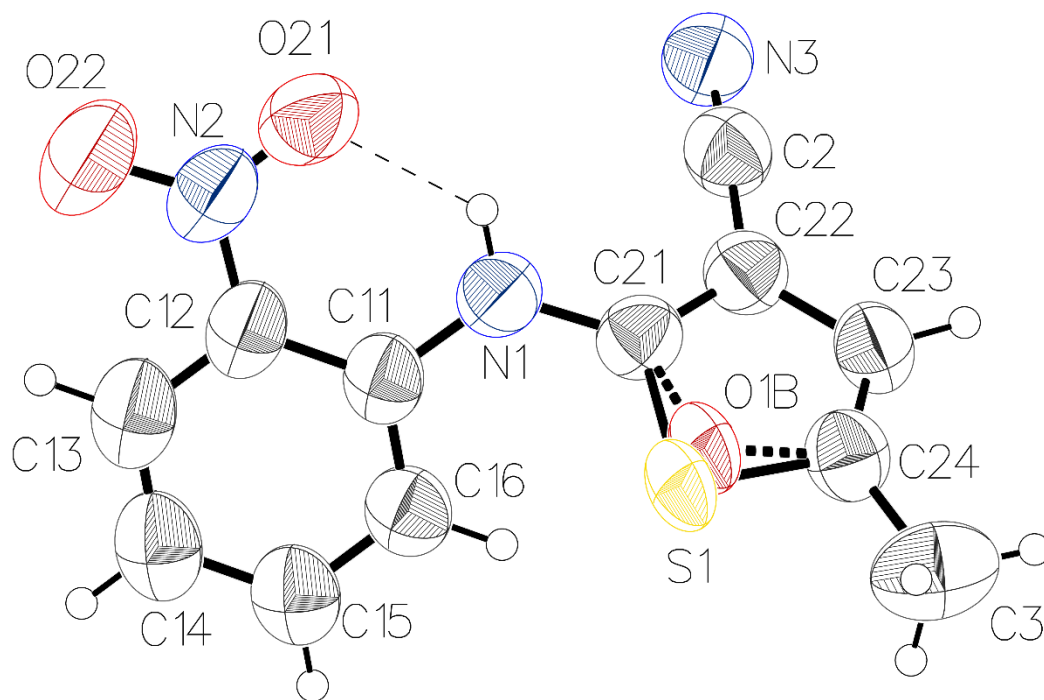
**Figure 29.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 93:7 mixed crystals of ROY:FuROY (form ON of ROY). The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H $\cdots$ O hydrogen bond is shown as a broken line.



**Figure 30.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 85:15 mixed crystals of ROY:FuROY (form ON of ROY). The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H···O hydrogen bond is shown as a broken line.

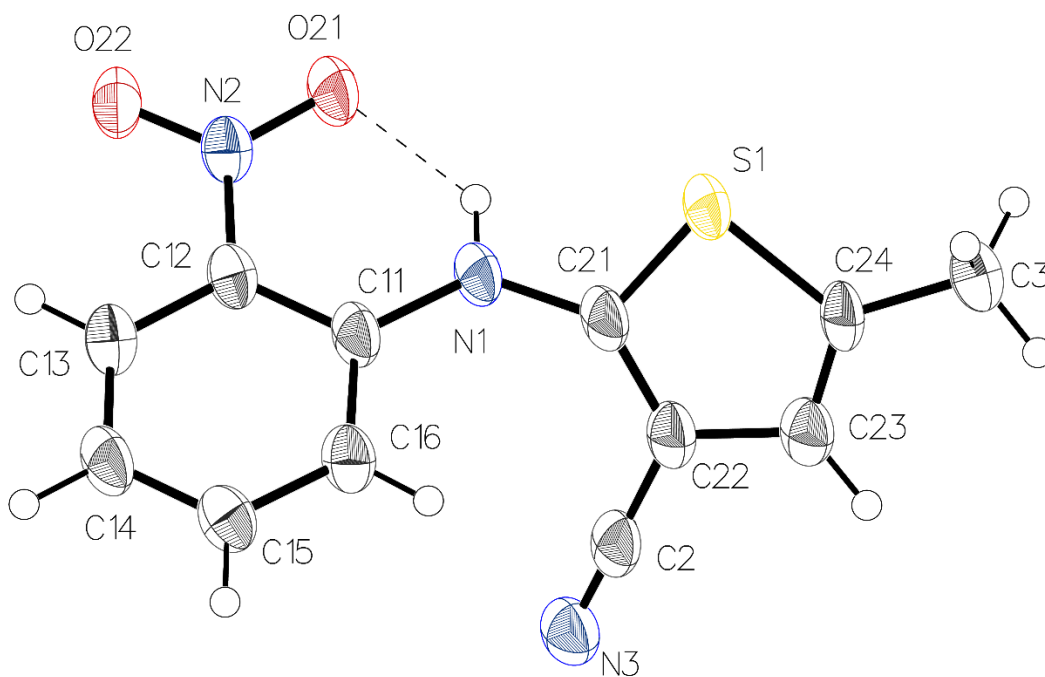


**Figure 31.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 76:24 mixed crystals of ROY:FuROY (form Y of ROY). The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H $\cdots$ O hydrogen bond is shown as a broken line.

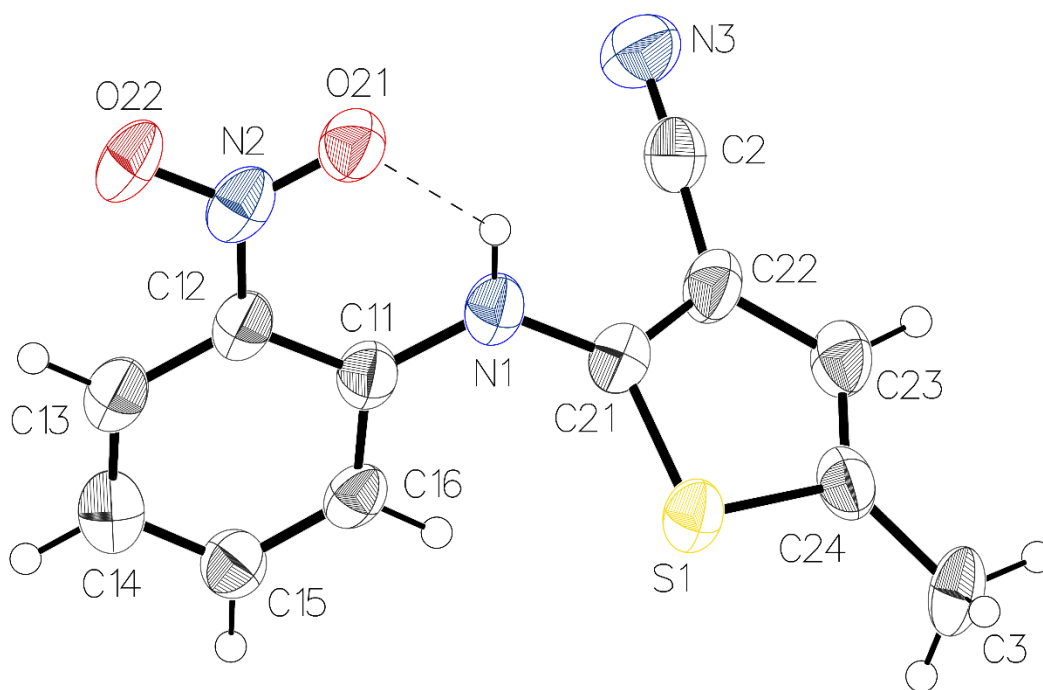


**Figure 32.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of 40:60 mixed crystals of ROY:FuROY (form PO13 of ROY). The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H $\cdots$ O hydrogen bond is shown as a broken line.





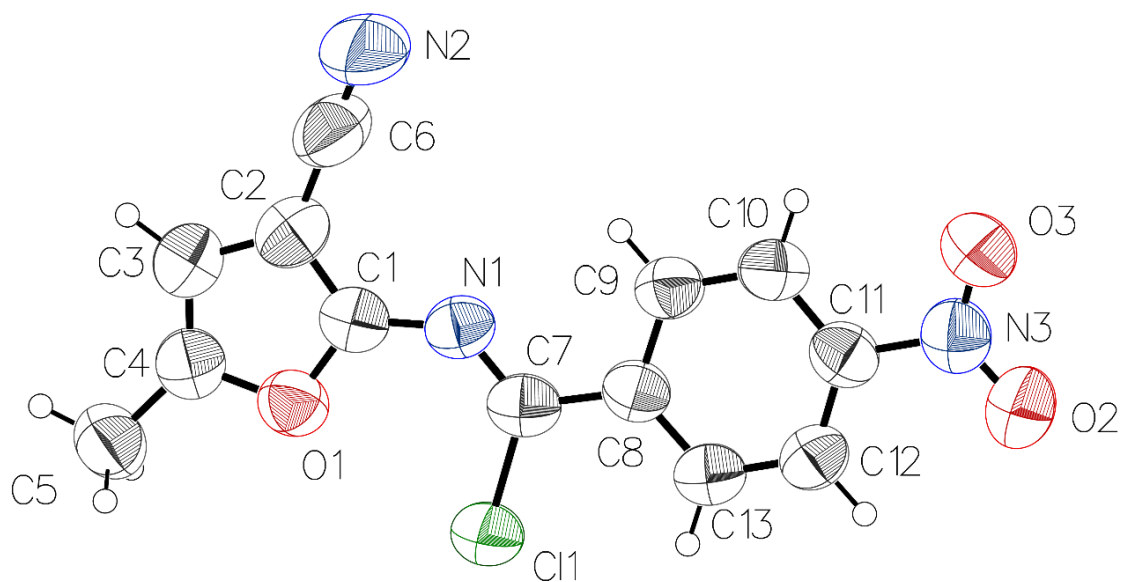
**Figure 33.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph PO13 of ROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H··O hydrogen bond is shown as a broken line.



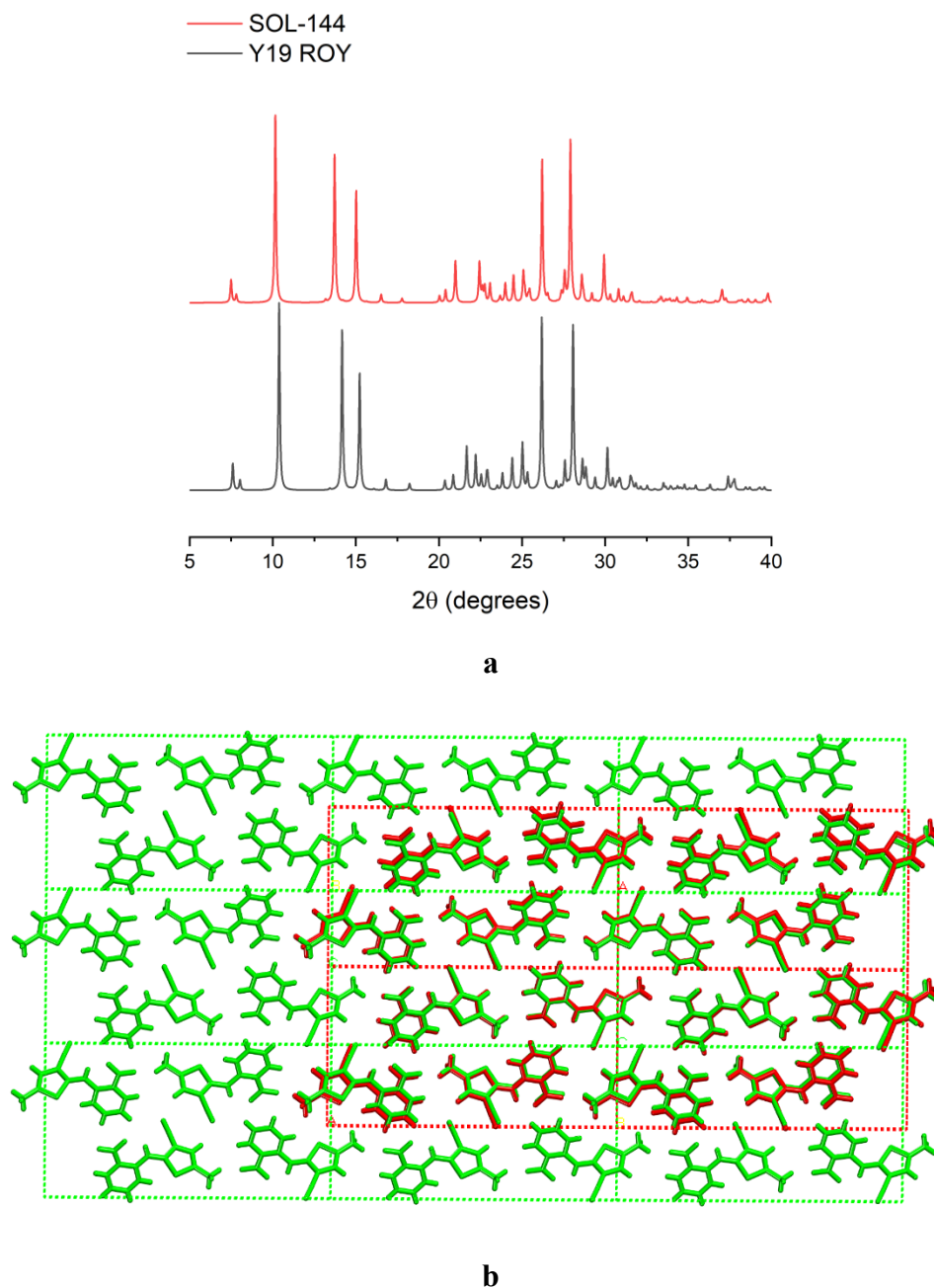
**Figure 34.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of polymorph Y19 of ROY. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. The intramolecular N–H···O hydrogen bond is shown as a broken line.

**Table 5.** Structural data for (*Z*)-*N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (7).

Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	289.67
Temperature [K]	150
Crystal system	'monoclinic'
Space group (number)	<i>Pc</i> (7)
<i>a</i> [Å]	4.2017(4)
<i>b</i> [Å]	11.1768(10)
<i>c</i> [Å]	14.2220(12)
$\alpha$ [Å]	90
$\beta$ [Å]	95.403(5)
$\gamma$ [Å]	90
Volume [Å <sup>3</sup> ]	664.92(10)
<i>Z</i>	2
$\rho_{\text{calc}}$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1.447
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	1.750
<i>F</i> (000)	296
Crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.35×0.05×0.05
Crystal colour	'clear light yellow'
Crystal shape	Needle
Radiation	GaK $\alpha$ ( $\lambda$ =1.34139 Å)
2 $\theta$ range [°]	6.88 to 108.16 (0.83 Å)
Index ranges	-5 ≤ <i>h</i> ≤ 4 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Reflections collected	13602
Independent reflections	2384 <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0530 <i>R</i> <sub>sigma</sub> = 0.0419
Completeness to $\theta = 53.594^\circ$	99.9 %
Data / Restraints / Parameters	2384/2/183
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.056
Final <i>R</i> indexes	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0601
[ <i>I</i> ≥ 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	w <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.1661
Final <i>R</i> indexes	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0734
[all data]	w <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.1808
Largest peak/hole [eÅ <sup>3</sup> ]	0.24/-0.23
Flack X parameter	0.00(3)
Extinction coefficient	0.021(6)



**Figure 35.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot of the structure of crystals of (*Z*)-*N*-(3-cyano-5-methylfuran-2-yl)-4-nitrobenzimidoyl chloride (**7**). The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



**Figure 36.** (a) Comparison of simulated powder X-ray diffraction patterns determined for the structure of Rank 144 predicted by Vasileidis et al.<sup>9</sup> and for new polymorph Y19 of ROY. (b) Overlapping images of unit cells in the structure of Rank 144 predicted by Vasileidis et al.<sup>9</sup> (red) and in the structure of polymorph Y19 (green), as determined by single-crystal X-ray diffraction.

## Références de l'annexe 1

1. Gao, M., Shi, Z., Wang, M. & Zheng, Q.-H. [11C]Olanzapine, radiosynthesis and lipophilicity of a new potential PET 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor radioligand. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **23**, 1953-1956, (2013).
2. Bruker (2017). APEX3 and SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
3. Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-Ray Sources for Single-Crystal Structure Determination. *J. Appl. Cryst.* **48**, 3–10 (2015).
4. Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr.* **A71**, 3–8 (2015).
5. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr.* **C71**, 3–8 (2015).
6. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Crystallogr.* **42**, 339–341 (2009).
7. Spek, A. L. Structure Validation In Chemical Crystallography. *Acta Crystallogr.* **D65**, 148–155 (2009).
8. Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. *Mercury 4.0: From Visualization to Analysis, Design and Prediction.* *J. Appl. Cryst.* **53**, (2020).
9. Vasileiadis, M.; Kazantsev, A. V.; Karamertzanis, P. G.; Adjiman, C. S.; Pantelides, C. C. The Polymorphs of ROY: Application of a Systematic Crystal Structure Prediction Technique. *Acta Crystallogr.* **B68**, 677–685 (2012).