

Université de Montréal

Étude de la cristallisation mixte et de son utilité dans la découverte de
nouveaux polymorphes

Norbert Villeneuve

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

Novembre 2022

© Norbert Villeneuve, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Département de chimie, Université de Montréal, Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

Étude de la cristallisation mixte et de son utilité dans la découverte de nouveaux polymorphes

Présenté par

Norbert Villeneuve

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Christian Pellerin
Président-rapporteur

James Wuest
Directeur de recherche

Garry Hanan
Membre du jury

Résumé

La cristallisation moléculaire est un phénomène connu et étudié depuis plusieurs centaines d'années et qui joue un rôle crucial dans plusieurs domaines et industries. Un même composé chimique peut adopter plusieurs différentes formes cristallines nommées des polymorphes. Ce phénomène trouve une grande gamme d'applications, mais les facteurs qui le régissent sont encore mal compris et le contrôle des formes polymorphiques obtenues lors d'une cristallisation est très limité. Il est toujours impossible de prédire quelle forme solide un composé adoptera dans des conditions données à partir de sa structure moléculaire. Les cristaux mixtes, des matériaux composés de plusieurs espèces chimiques distinctes au sein de la même maille cristalline, ouvrent une fenêtre intéressante sur le phénomène du polymorphisme en soulignant les interactions intermoléculaires favorables que chaque molécule peut former. Ceux-ci ont déjà été utilisés afin d'induire la croissance de nouveaux polymorphes. Cette étude vise à clarifier certaines questions par rapport au polymorphisme et à la formation de cristaux mixtes à travers une approche expérimentale et computationnelle. Une série de quatre analogues organiques et leurs cristaux mixtes ont été obtenus et étudiés par plusieurs techniques de caractérisation de l'état solide ainsi que par simulation à l'ordinateur. L'utilisation de ces cristaux dans des expériences de germination cristalline a mené à la découverte d'un nouveau polymorphe du dibenzothiophène, démontrant la puissance de cette technique autant pour des intérêts académiques que pour des applications industrielles et technologiques.

Mots-clés : Cristaux, Chimie Organique

Abstract

Molecular crystallization has been known and studied for hundreds of years and plays a vital role in a multitude of domains and industries. A single compound may adopt multiple different crystalline forms known as polymorphs. This phenomenon has a wide range of applications across many different domains and industries. However, the rules dictating it are poorly understood and control over the polymorphic form obtained during crystallization is limited. It is still impossible to predict which form will be obtained in any given conditions based on the molecular structure. Mixed crystals are materials made up of multiple distinct chemical species occupying the same crystal lattice, offering an interesting look into the phenomenon of polymorphism through the underlying intermolecular interactions that each molecule may participate in. These materials have been used in the past to induce the growth of new polymorphs. This study aims to clarify the rules surrounding polymorphism and the formation of mixed crystals through experimental and computational methods. A series of four organic analogues and their mixed crystals were grown to be studied through various solid state characterisation techniques as well as computer simulations. Using these crystals in seeding experiments led to the discovery of a new polymorph of dibenzothiophene, demonstrating the potential this technique has both for academic and industrial purposes.

Keywords: Crystals, Organic Chemistry

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des sigles et abréviations	14
Remerciements	15
Chapitre 1 : Introduction	16
1.1 Introduction à la cristallisation moléculaire	17
1.1.1 Les molécules et le premier principe.....	17
1.1.2 Les phases et le deuxième principe	19
1.1.3 L'état solide.....	21
1.1.4 La cristallisation et ses aspects cinétiques.....	22
1.1.5 Les phases mixtes.....	24
1.2 Introduction au polymorphisme	29
1.2.1 L'occurrence du polymorphisme	29
1.2.2 Les applications du polymorphisme.....	32
1.2.3 L'étude du polymorphisme	35
1.3 Introduction à ce projet	41
1.3.1 Introduction aux travaux et résultats antérieurs	41
1.3.2 La germination (<i>seeding</i>) comme technique d'enrichissement polymorphique	45
Références bibliographiques (Chapitre 1).....	47
Chapitre 2 – Publication: Seeking rules governing mixed crystallization	52

Abstract	54
Introduction	55
Results and Discussion.....	59
Conclusions	88
Experimental Section	89
References	92
Informations supplémentaires du chapitre 2	101
Additional Crystallographic Information	101
Thermal Atomic Displacement Parameter Plots	104
Indexation of Crystal Faces.....	106
Detailed Description of Computational Modeling.....	107
References	123
Chapitre 3 – Conclusions	125
Références:	128

Liste des tableaux

Tableau 2.1 – Unit-Cell Parameters and Other Crystallographic Data for DBT, DBF, FLU, and CBZ.....	60
Tableau 2.2 – Quantitative Evaluations of the Similarity and Dissimilarity of Reported Structures of DBT, DBF, FLU, and CBZ.....	63
Tableau 2.3 – Predicted Crystallographic Parameters for CSP-Generated Polymorphs that Match Experimental Data from the CSD, with Percent Deviations in Parentheses.....	68
Tableau 2.4 – Selected Crystallographic Data for Mixed Crystals of DBT and DBF	71
Tableau 2.5 – Composition of Individual Mixed Crystals of DBT and DBF as Analyzed by Raman Microscopy and ¹ H NMR Spectroscopy	72
Tableau S1 - Selected Crystallographic Data for Mixed Crystals of DBT with Components Other Than DBF	102

Liste des figures

Figure 1.1 - Diagramme de l'enthalpie (H) et de l'énergie libre (G) de deux phases solides (I et II) et d'une phase liquide en fonction de la température (à l'équilibre et à pression constante) ³	20
Figure 1.2 - Diagramme de l'énergie libre d'un mélange en fonction de sa composition ¹⁵	24
Figure 1.3 - Diagramme de phase d'un système où les phases solides (A et B) ne sont pas solubles l'une dans l'autre. Le point E se nomme l'eutectique ¹⁵	25
Figure 1.4 - Diagramme de phase d'un système dont les phases solides sont entièrement solubles ¹⁵	26
Figure 1.5 - Structures de l'hydroquinone et de la quinone, formant le complexe quinhydrone ¹⁷	26
Figure 1.6 - Représentation graphique des différents types de phases solides mixtes ¹⁸	27
Figure 1.7 - Structure moléculaire de la molécule ROY et photos de ses différentes formes polymorphiques ²⁹	31
Figure 1.8 - Taux d'absorption du pentobarbital par voie orale pour a) forme I et b) forme II ³¹	32
Figure 1.9 - Structure moléculaire et structures cristallines de FOX-7 ³⁷	33
Figure 1.10 - Couleurs et structures cristallines des polymorphes de la quinacridone ³⁸	34
Figure 1.11 - Diagrammes de diffraction de poudre des polymorphes du médicament carbamazépine ³⁹	36
Figure 1.12 - Transformations endothermiques des trois polymorphes de la curcumine lors d'un cycle de DSC ⁴⁰	37
Figure 1.13 - Représentation graphique de l'empilement cristallin de l'acétaminophène (a) dans sa forme I et (b) dans sa forme II. (c) Spectres infrarouges des deux formes cristallines ⁴¹	38
Figure 1.14 - Spectres Raman permettant de distinguer les différents polymorphes du médicament carbamazépine ³⁹ . Les échantillons IL ont poussé dans des liquides ioniques.	39
Figure 1.15 - Photographes démontrant une transition de phase solide-solide du β -pérylène vue sous fluorescence (colonne de gauche) et sous lumière blanche polarisée (colonne de droite) ⁴³ . Un noyau de la nouvelle forme peut être détecté dans la première image (0 s) et celui-ci se propage à travers tout le cristal sur environ 5 minutes, jusqu'à ce que la plaque entière ait transitionné.	40
Figure 1.16 - (a) Diagramme de phase du système dibenzofuran-fluorène. (b) Diagramme de phase du système dibenzofuran-dibenzothiophène ⁵¹	43

Figure 2.1 - Representation of the structure of monoclinic $P2_1/n$ crystals of DBT,⁴⁷ as viewed along the b -axis. (b) View of molecules linked along the b -axis by C–H··· π interactions (broken lines). (c) Optical micrograph showing an area of approximately $1 \times 1 \text{ cm}^2$ containing needles formed by DBT. In the structural images, selected molecules are shown in a space-filling representation, and atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and sulfur in yellow.62

Figure 2.2 - Representation of the structure of orthorhombic $Pnma$ crystals of DBF,³² as viewed along the c -axis. (b) Molecules linked in the ac -plane by C–H··· π interactions (broken lines). (c) Optical micrograph showing an area of approximately $1 \times 1 \text{ cm}^2$ containing thin plates formed by DBF. In the structural images, selected molecules are shown in a space-filling representation, and atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and oxygen in red.62

Figure 2.3 - Hirshfeld surfaces (upper images) and corresponding two-dimensional fingerprint plots (lower images) for molecules in monoclinic $P2_1/n$ crystals of DBT and orthorhombic $Pnma$ crystals of DBF, FLU, and CBZ. The Hirshfeld surfaces are colored according to the local value of d_e (distance from the surface to the nearest atomic nucleus in another molecule), and the colors range from cool (blue) to hot (red) as d_e decreases. The fingerprint plots show the frequency of finding points on the surface with particular values of d_e and d_i (distances to the nearest external and internal atomic nuclei). The colors at each point range from cool (blue) to hot (red) as the frequency increases.66

Figure 2.4 - Plots showing energies and densities in the low-energy regions of the predicted polymorphic landscapes of (a) DBT, (b) DBF, (c) FLU, and (d) CBZ. Each plotted point represents a predicted crystal structure, and the color and shape of the marker identify the crystal system according to the legend provided below the plots. On each plot, two points of special interest are enclosed in black circles or squares ($P2_1/n$ or $Pnma$ structures, respectively) and labeled as “observed” or “alternate.” These structures are highlighted because they match experimentally determined forms (“observed”) or because they are unreported but isostructural with respect to the known crystal structure of one or more of the other three compounds (“alternate”).67

Figure 2.5 - Optical micrograph showing a mixed $Pnma$ crystal grown from a solution in MeOH containing an initial DBT:DBF ratio of 2:3, with an overlaid compositional map of a rectangular part of the crystal obtained by Raman microscopy. Local composition was determined by measuring the relative intensities of characteristic Raman bands ($\nu 701$ for DBT and $\nu 730$ for DBF). The scale ranges from black to white as the local value of χ_{DBT} increases from 0.33 to 0.50. ...74

Figure 2.6 - Overview of method for generating and optimizing mixed-crystal supercells, as illustrated by partially replacing DBF with DBT in the normal *Pnma* packing of DBF.76

Figure 2.7 - Plots showing the relationship between χ_{DBT} and the lattice energies of mixed crystals of DBF and DBT, as calculated for structures in which DBF and DBT have been swapped in their normal *Pnma* and *P2₁/n* packing arrangements (green and red data points, respectively). Structures marked as “observed” (open black diamonds and squares) correspond to predicted structures that match the experimentally observed DBF and DBT structures taken from the CSD and used as the initial packing arrangements to construct mixed-crystal models. The energy of the predicted DBF structure that is isostructural to *P2₁/n* crystals of DBT is shown as a solid black square. Red crosses correspond to *P2₁/n* mixed-crystal configurations that maintain the same molecular packing as in *P2₁/n* crystals of pure DBT after minimization of the lattice energy. Open red diamonds denote *P2₁/n* mixed-crystal configurations that undergo structural rearrangement during energy minimization. (b) Plots of the free energy of simulated mixed crystals of DBT and DBF as a function of χ_{DBT} at 298 K, with dashed lines corresponding to the composition-weighted energy of the pure unmixed components.....77

Figure 2.8 - Plots of the formula unit volume of *Pnma* mixed crystals of DBT and DBF as a function of χ_{DBT} . Experimental data points (×) were obtained by single-crystal X-ray diffraction at 100 K (Table 4). Computational results (green dots) exhibit a similar volume increase in simulated *Pnma* mixed crystals. The plot also includes reported values of formula unit volume (+) for *P2₁/n* crystals of pure DBT at 100 K and for *Pnma* crystals of pure DBF at 169 K.^{32,47}82

Figure 2.9 - Analyses of *Pnma* mixed crystals of DBT and DBF by differential scanning calorimetry, with related data for *P2₁/n* crystals of pure DBT and *Pnma* crystals of pure DBF added for comparison. (a) Melting endotherms as a function of composition. (b) Recrystallization exotherms as a function of composition. The colors of the scans identify the compositions according to the legends. In Figure 9a, heat flow is plotted as a function of temperature, which was increased at a rate of 10 °C/min. Data in Figure 9b are shown as a function of time to avoid distortions caused by self-heating of samples during crystallization. At the start of the experiment ($t = 0$), the temperature was 30 °C. After a hold of 1 min, the temperature was raised to 110 °C at a rate of 20 °C/min, then cooled back to 30 °C at the same rate.....84

Figure 2.10 - Sublimed crystals of pure DBT imaged by optical microscopy under polarized light. The thin plates correspond to the metastable *Pnma* polymorph and the needles to the previously reported *P2₁/n* form.86

Figure S1 - Thermal atomic displacement ellipsoid plots of the structures of DBT/DBF mixed crystals and the *Pnma* polymorph of DBT with the atom numbering schemes. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Symmetry Codes: (i) = x, 1/2-y, z.104

Figure S2 - Thermal atomic displacement ellipsoid plots of the structures of other mixed crystals with the atom numbering schemes. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Symmetry Codes: (i) = x, 1/2-y, z.105

Figure S3 - Predicted crystal-structure landscape for DBT. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The structure of second-lowest energy matches experimental data for the known *P2₁/n* form. The marked *Pnma* structure matches experimental data extracted from the CSD for DBF, FLU, and CBZ.....108

Figure S4 - Predicted crystal-structure landscape for DBF. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The global minimum CSP structure matches experimental data for the known *Pnma* form of DBF (CSD reference code DBZFUR) and also matches the packing of the known crystal structures of FLU and CBZ. Optimization of the *P2₁/n* mixed-crystal supercell of DBF gave a structure matching a CSP *P2₁/n* structure on this landscape. A higher-energy *P2₁/n* structure, located 4.86 kJ · mol⁻¹ above the global minimum, matches experimental data for DBZTHP01.....108

Figure S5 - Predicted crystal-structure landscape for FLU. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The structure of second -lowest energy matches experimental data for the *Pnma* form, which is also favored by DBF and CBZ. The marked *P2₁/n* form matches experimental data for DBT.....109

Figure S6 - Predicted crystal-structure landscape for CBZ. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The global minimum structure matches experimental data for the *Pnma* form, which is also favored by FLU and DBF. The marked *P2₁/n* structure matches CSD data for DBT.....110

Figure S7 - Comparison of predicted high-energy and low-energy *P2₁/n* structures of DBF to show

the differences in packing. Green corresponds to the lower-energy structure, and red shows the higher-energy form.....113

Figure S8 - Comparisons of the observed Pnma structure of DBT. (a) Comparison with the predicted Pnma structure of DBT. (b) Comparison with the reported Pnma structure of DBF....113

Figure S9 - Comparison of both CSP and CSD structures of DBF, DBT, CBZ, and FLU to show the difference in packing between simulation and experiment for each species. Green corresponds to the CSD entry, and red shows the CSP-generated structure.114

Figure S10 - Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of Pnma mixedcrystals of DBT and DBF changes. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.....116

Figure S11- Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of P21/n mixedcrystal supercells of DBT and DBF changes using the 32-molecule ($2a \times 2b \times 2c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.....117

Figure S12 - Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of P21/n mixedcrystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($a \times b \times 5c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.....118

Figure S13 - Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of P21/n mixedcrystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($a \times 5b \times c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.....119

Figure S14 - Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of P21/n mixedcrystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($5a \times b \times c$) supercell model.. 119 Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.....120

Figure S15 - (a) Lattice energy of mixed crystals of DBT and CBZ initiated from their known P21/n and Pnma packing arrangements. (b) Lowest free energy pathways of simulated mixed crystals of DBT and CBZ at 298 K, with solid lines denoting the energy of the pure components.....121

Figure S16 - (a) Lattice energy of mixed crystals of DBT and FLU initiated from their known

P21/n and Pnma packing arrangements. (b) Lowest free energy pathways of simulated mixed crystals of DBT and FLU at 298 K, with solid lines denoting the energy of the pure components.....122

Liste des sigles et abréviations

CSD : Cambridge Structural Database

API : Active Pharmaceutical Ingredient

ROY : Red Orange Yellow, faisant référence à la molécule 5-méthyl-2-[(2-nitrophényl)amino]thiophène-3-carbonitrile

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SCXRD : Single Crystal X-Ray Diffraction

PXRD : Powder X-Ray Diffraction

DSC : Differential Scanning Calorimetry

TGA : Thermogravimetric Analysis

UV : Lumière Ultra-Violette

DBF : Dibenzofurane

DBT : Dibenzothiophène

FLU : Fluorène

CBZ : Carbazole

HSAB : Hard Soft Acid Bases

Remerciements

D'abord je tiens à remercier le professeur James Wuest pour son appui tout au long de ma maîtrise et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un projet qui me passionne. J'ai eu la liberté de me pencher sur les questions qui m'intéressaient et de façonner le projet à mon image. La découverte d'un nouveau polymorphe n'aurait pas été possible sans sa patience et son courage de croire en moi à chaque étape.

J'aimerais remercier mes parents Jean Villeneuve et Julie Godin pour leur appui émotionnel et financier tout au long de mes études. Sans leur aide je n'aurais pas eu la chance d'étudier à temps plein avec l'esprit en paix. Merci aussi de m'avoir élevé avec la curiosité intellectuelle qui m'a mené aux études graduées.

Je tiens à remercier Thierry Marris, Daniel Chartrand, Éric Dionne, et Nicolas Macia pour leur grande aide et leur expertise avec les instruments qui ont rendu ce projet possible. J'aimerais aussi remercier tous mes collègues du groupe de recherche et tout particulièrement Johann Sosoe et Sébastien Néron pour leur appui et leur soutien au fil des années.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Introduction à la cristallisation moléculaire

Afin de bien comprendre le phénomène de la cristallisation moléculaire, il est primordial de saisir les fondements de la thermodynamique classique qui permettent de l'expliquer. Ces théories ont été développées en grande partie pendant le 19^e siècle dans le but d'augmenter l'efficacité des moteurs propulsant la révolution industrielle européenne¹. Elles sont parmi les théories scientifiques les plus robustes de l'histoire, menant à la stipulation de plusieurs autres théories fondamentales comme la thermodynamique des réactions chimiques. Elles permettent de relier des paramètres macroscopiques mesurables de température et de pression aux échanges d'énergie sous forme de chaleur et de travail au sein d'un système fermé (incapable d'échanger de matière)².

1.1.1 Les molécules et le premier principe

Les molécules sont des objets formés de plusieurs atomes unis par des liaisons covalentes. Chaque noyau atomique a une certaine électronégativité, une tendance avec laquelle il attire les électrons partagés au sein d'une liaison covalente. Plus la différence d'électronégativité entre les deux noyaux est grande, plus la liaison est polarisée, et il en résulte qu'un dipôle est formé par la molécule. Ces dipôles sont permanents et leur position relative à la molécule ne change pas au-delà des vibrations naturelles des liaisons chimiques. Il existe aussi des dipôles de type induit, produits par la fluctuation constante de la position des nuages électroniques au sein d'une molécule. Les dipôles (permanents et induits) rapprochés interagissent par le biais d'interactions électrostatiques (coulombiennes)². Toutes ces interactions intermoléculaires rendent le rapprochement des molécules favorable, c'est-à-dire qu'il réduit l'énergie interne (U) du système. L'énergie interne d'un système est composée de l'énergie cinétique et potentielle des molécules qui le constitue, et les interactions électrostatiques favorables diminuent l'énergie potentielle du système. C'est une propriété extensive, c'est-à-dire qu'elle dépend de la taille du système. Il est impossible de la mesurer puisqu'elle représente la somme d'un nombre incommensurable d'interactions et de molécules. Cependant, il est possible de quantifier les changements d'énergie interne. Le premier principe de la thermodynamique établit la relation suivante²:

$$\Delta U = Q + W$$

Cet énoncé indique qu'un changement d'énergie interne peut être produit de deux façons au sein d'un système fermé. D'abord, l'énergie interne peut être changée par un échange de chaleur (Q),

qui peut être positif (ajout de chaleur), ou négatif (retrait de chaleur). L'énergie interne peut aussi être changée en accomplissant du travail (W), tel qu'un travail d'expansion par le biais des forces de pression. À pression constante, le travail des forces de pression est proportionnel à la pression et aux changements de volume²:

$$W = -p\Delta V$$

Ainsi le premier principe peut être exprimé de la façon suivante :

$$\Delta U = Q - p\Delta V$$

On peut maintenant introduire la fonction d'état nommé l'enthalpie (H) :

$$H = U + pV$$

Lorsqu'on dérive cette fonction, on obtient :

$$\Delta H = \Delta U + p\Delta V + V\Delta p$$

En introduisant le premier principe, l'expression est simplifiée :

$$\Delta H = Q - p\Delta V + p\Delta V + V\Delta p$$

$$\Delta H = Q + V\Delta p$$

Ainsi, à pression constante ($\Delta p = 0$), les changements d'enthalpie sont proportionnels aux échanges de chaleur :

$$\Delta H = Q$$

En tant que fonction d'état, l'enthalpie ne dépend pas du chemin entrepris. Elle dépend uniquement de l'état initial et de l'état final du système. En l'utilisant à pression constante, on peut relier l'énergie interne à la chaleur, tout en ignorant les contributions provenant du travail. La formation d'interactions électrostatiques favorables entre les molécules mène donc à une diminution de l'enthalpie, ou autrement dit une variation d'enthalpie négative, correspondant à une libération de chaleur. La diminution de l'enthalpie du système est la force motrice derrière l'agrégation des molécules individuelles en phases condensées.

1.1.2 Les phases et le deuxième principe

Une phase peut être définie comme étant « de la matière partout uniforme en sa composition chimique et son état physique »². Elle peut adopter un état physique solide, liquide ou gazeux, chacun représentant un niveau différent d'ordre et de rapprochement intermoléculaire. La phase solide a le plus grand rapprochement intermoléculaire, et donc l'enthalpie la plus basse, mais la matière n'est pourtant pas solide en permanence. En effet l'enthalpie n'est qu'un des facteurs qui déterminent l'état qu'une phase adopte. Le deuxième principe de la thermodynamique stipule qu'une phase cherche à minimiser son énergie libre (G)³ :

$$G = H - TS$$

Dans cette relation, H est l'enthalpie du système, T est sa température, et S son entropie. L'entropie d'une phase est son niveau de désordre, ou le niveau de liberté de mouvement de ses molécules². Une entropie élevée indique un haut niveau de désordre ainsi qu'une grande liberté de mouvement moléculaire. Les phases gazeuses ont des entropies élevées, alors que les phases solides ont des entropies inférieures, puisque les molécules sont très rapprochées et peuvent difficilement bouger. Une perte d'entropie mène à une augmentation de l'énergie libre ce qui est défavorable. L'augmentation de l'entropie est favorable puisqu'elle diminue l'énergie libre du système. Ainsi l'énergie libre représente une balance entre l'enthalpie et l'entropie, dont le bilan final est décidé par la température du système.

À basse température, le terme entropique n'est pas très important, et la matière aura tendance à former une phase solide où elle peut maximiser ses interactions et optimiser (diminuer) son enthalpie. À haute température, le terme entropique devient très important, et la matière aura tendance à former une phase liquide ou gazeuse pour augmenter son entropie. La Figure 1 représente l'enthalpie et l'énergie libre de deux phases solides distinctes et d'une phase liquide en fonction de la température (à l'équilibre et à pression constante).

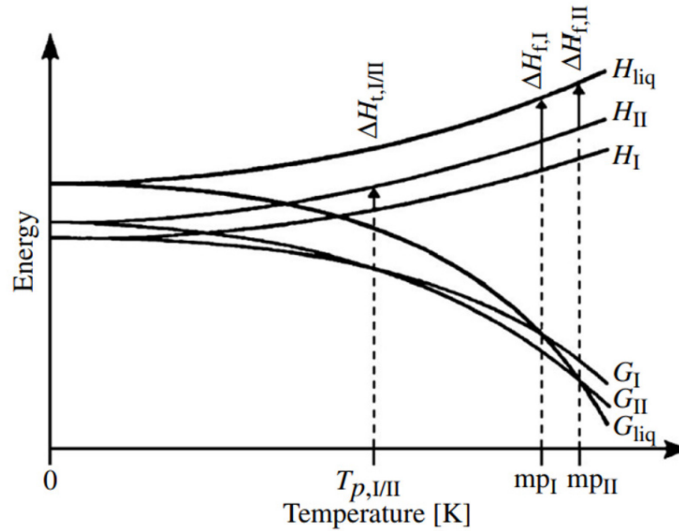


Figure 1.1 - Diagramme de l'enthalpie (H) et de l'énergie libre (G) de deux phases solides (I et II) et d'une phase liquide en fonction de la température (à l'équilibre et à pression constante)³.

À 0 K, l'énergie libre est égale à l'enthalpie, donc les phases solides ont toutes une énergie libre plus basse que celle de la phase liquide. À mesure que la température augmente, le terme entropique prend de l'ampleur et l'énergie libre de la phase liquide (à l'entropie plus élevée) finit par être inférieure à celle des phases solides. La température où ces deux courbes se rencontrent est la température de fusion (T_f) de cette forme solide, c'est-à-dire la température où la phase solide en question entreprend une transition de phase solide-liquide. Cette transition est accompagnée d'une absorption de chaleur latente (ΔH_f positif) causée par l'augmentation de l'entropie du système selon l'énoncé suivant² :

$$\Delta S_f = \Delta H_f / T_f$$

Pendant que la transition a lieu, chauffer la phase n'augmente plus sa température, puisque l'énergie thermique absorbée par le système est entièrement utilisée pour compléter la transition. Les deux phases existent simultanément, à une température fixe, jusqu'à ce que la transition soit complétée. On qualifie un tel processus de transition de premier ordre². La diminution de l'énergie libre est la force motrice derrière toute transition de phase, soit en diminuant l'enthalpie soit en augmentant l'entropie, quel que soit le changement le plus favorable dans les conditions de température (et de pression) données.

Le processus peut aussi avoir lieu dans l'autre direction, avec l'organisation d'une phase liquide ou gazeuse en phase solide. Lorsqu'une transition liquide-solide a lieu, la phase libère de la chaleur latente (ΔH_f négatif) puisqu'elle réduit son entropie. Cependant ces transitions de premier ordre sont complexifiées par la haute énergie d'activation associée à leur état de transition^{3,4}. Ce facteur ralentissant se nomme la cinétique et il est couvert dans la section 1.1.4.

Il est important de noter que deux phases solides distinctes sont représentées dans la Figure 1, et que chacune a une enthalpie et une entropie différente, puisqu'elles ont des courbes d'énergie libre différentes. Les phases solides sont assez ordonnées et cinétiquement inertes pour se différencier entre elles sur de longues échelles de temps malgré qu'elles partagent la même composition chimique. C'est une des multiples propriétés remarquables de l'état solide de la matière.

1.1.3 L'état solide

L'état solide de la matière a plusieurs propriétés qui le distinguent des fluides (états liquides et gazeux). C'est l'état où les molécules sont le plus rapprochées et donc généralement l'état le plus dense. Les molécules qui le forment sont très rapprochées et mènent à une enthalpie plus basse et favorable que celle des autres états. Cependant, les molécules ont un mouvement très limité. Une fois intégrées au sein d'un solide, les molécules perdent la capacité de faire des mouvements de rotation et de translation, seuls les mouvements vibratoires étant encore permis^{2,5} (dans la grande majorité des cas). Ce haut niveau de rigidité mène à une entropie particulièrement basse et défavorable. Il mène aussi à la formation de plusieurs phases solides différentes à partir du même composé chimique, en empilant les mêmes molécules de façons différentes et en leur permettant de rester cinétiquement prisonnières sur de relativement longues échelles de temps³. Ce phénomène se nomme le polymorphisme, et la section 1.2 y est entièrement dédiée.

Au-delà de l'ordre à courte échelle présent dans toutes les phases solides, certaines d'entre elles présentent de l'ordre à longue échelle et sont particulièrement organisées. On nomme ces phases les cristaux^{5,6}. La maille cristalline est l'arrangement répétitif infini de molécules dans un solide de taille finie, c'est-à-dire qu'un motif cristallin existe qui peut subir n'importe quelle opération de translation dans l'espace. Le choix du motif est arbitraire puisqu'il peut être construit à partir de n'importe quel nombre de molécules. Cependant, il est pratique de choisir le motif le plus simple, nommé la maille primitive (ou élémentaire)². On catégorise les types de maille en répertoriant toutes les opérations de symétrie que celle-ci peut subir au sein de la structure cristalline, donnant

ainsi son groupe d'espace³. Un monocristal est un matériau constitué d'un unique cristal et ses dimensions peuvent varier de quelques microns à plusieurs mètres dans la nature où ils poussent graduellement pendant des millions d'années. Un polycristal est un matériau formé de plusieurs cristaux de tailles et d'orientations variées.

Il existe aussi des phases solides moins organisées. Les phases solides les moins ordonnées se nomment les phases amorphes ou vitreuses^{2,7}. Leurs molécules adoptent des orientations essentiellement aléatoires les unes par rapport aux autres, et aucun ordre à longue échelle n'est observé. Elles ont des enthalpies supérieures et des entropies supérieures aux cristaux, mais elles sont aussi beaucoup plus accessibles cinétiquement (voir section 1.1.4). Les matériaux amorphes dits « vitreux » entreprennent une transition de phase particulière nommée la transition vitreuse à une certaine température T_g en dessous de leur température de fusion^{2,8}. Lors de cette transition, le matériau passe d'un état rigide et cassant à un état visqueux et élastique. Certains matériaux plus complexes, tel que les polymères, peuvent être constitués de domaines cristallins et de domaines amorphes simultanément⁹. Leurs molécules individuelles sont trop volumineuses pour atteindre un état entièrement cristallin, mais certaines régions peuvent réussir à s'empiler correctement. Ceux-ci ont souvent tendance à adopter des états vitreux.

1.1.4 La cristallisation et ses aspects cinétiques

L'énergie libre de chaque phase nous renseigne sur la direction dans laquelle les processus de transition auront lieu dans des conditions de température et de pression données. Cependant, elle ne nous renseigne pas sur le chemin que les molécules doivent prendre pour passer de l'état initial à l'état final. La transition d'une phase fluide à une phase solide est limitée par la cinétique, c'est-à-dire le coût énergétique de l'organisation des molécules en une nouvelle phase ordonnée.

Chaque cristallisation passe par un état de transition ayant une certaine énergie libre d'activation, c'est-à-dire une barrière énergétique (dite cinétique) à franchir pour ultimement former un cristal et globalement abaisser l'énergie libre de la phase^{4,10,11}. Selon la théorie classique de la nucléation cristalline, quelques dizaines de molécules doivent se rencontrer, s'ordonner et s'empiler correctement pour former un noyau qui est initialement trop petit pour être favorable thermodynamiquement jusqu'à ce qu'il atteigne une certaine taille. Les quelques interactions favorables formées par ces premières molécules ne sont pas assez nombreuses pour contrebalancer l'énorme coût entropique de cet ordre, ainsi que le coût de la formation d'une interface entre une

phase solide et une phase liquide. Ce n'est qu'après avoir atteint une certaine taille dite critique que le noyau devient favorable, lorsqu'assez de molécules sont intégrées dans la maille pour que le bilan énergétique devienne favorable. Ce ne sont pas toutes les formes solides qui peuvent franchir cette barrière, et les formes observées sont celles qui ont réussi à pousser dans les conditions données. C'est pourquoi les composés n'adoptent généralement qu'une ou deux structures cristallines (polymorphes) à conditions ambiantes, même si une infinité d'empilements théoriques sont possibles.

Quand un noyau cristallin se forme entièrement par lui-même à partir de ses propres molécules, sa nucléation est dite homogène³. Ce type de cinétique a rarement lieu en raison du fait que les molécules peuvent s'autoassembler autour d'un objet étranger lors d'une nucléation dite hétérogène¹². Une poussière ou une graffiture sur la paroi d'un contenant de verre peut offrir aux molécules un environnement où la formation d'une nouvelle phase solide est moins coûteuse. Il est plus énergétiquement favorable pour les molécules solides d'être en contact avec un autre solide, même d'une autre composition, que de former une interface avec un liquide. Ainsi dans la réalité la plupart des cristallisations sont engendrées par une impureté ou une imperfection sur une paroi.

Malgré la diminution de la barrière énergétique due à la présence quasi-inévitable d'impuretés, les composés cristallisent souvent plusieurs dizaines de degrés en dessous de leur point de solidification. La température de solidification est la même que la température de fusion. Elle est définie comme la température où l'énergie libre de la phase solide est égale à celle de la phase liquide. Lorsqu'un solide est chauffé, il fond toujours à sa température de fusion puisqu'il passe d'un état organisé à un état désorganisé. La fusion n'est pas limitée par la cinétique et elle a donc toujours lieu dès que l'énergie libre de la phase liquide devient inférieure. La solidification doit passer par une barrière cinétique qui coûte de l'énergie, et les phases liquides ou dissoutes peuvent être métastables, c'est-à-dire que seule la cinétique les empêche de changer d'état³.

Ostwald (1897) a développé ce qu'il a appelé la Rule of Stages (la Règle des états) à partir de ses observations empiriques plusieurs décennies avant le développement de la théorie de la nucléation cristalline. Ostwald a observé que les cristaux obtenus lors d'une cristallisation ne sont pas toujours de la forme la plus stable^{3,13}. Parfois les cristaux obtenus initialement vont spontanément se transformer en une autre forme cristalline par le biais d'une transition de phase solide-solide (sur de longues échelles de temps) ou par dissolution réversible. Il en conclut qu'une phase métastable

cherche à adopter l'état métastable le plus proche qui peut être atteint sans perte d'énergie libre, et non la phase la plus stable. En résumé, la forme cristalline adoptée en premier est généralement cinétiquement favorisée mais moins stable globalement, alors que la forme la plus stable est cinétiquement défavorable. C'est une règle qui s'applique à la plupart des cas puisqu'elle reflète certaines tendances, mais elle n'est pas sans exception.

Une conséquence utile de la cinétique est la possibilité d'introduire un noyau cristallin déjà formé qui dirige la cristallisation en sa faveur. Cette technique se nomme « seeding », soit l'ensemencement ou la germination^{3,14}. Elle permet en pratique de contourner l'étape problématique de la nucléation et de directement faire pousser un cristal de la forme désirée. Une certaine forme cristalline peut ne pas être cinétiquement accessible dans des conditions données, mais peut tout de même pousser avec aisance avec l'introduction d'une *seed* (ou graine) appropriée.

1.1.5 Les phases mixtes

Les barrières cinétiques des phases solides nous font oublier que celles-ci ont la capacité de se mélanger, soit en les liquéfiant ou en faisant pousser un cristal avec plusieurs composés présents. La fonte des métaux pour former différents alliages est une pratique remontant à l'antiquité et qui permet d'obtenir des objets avec différentes propriétés mécaniques¹⁵. Ces mélanges existent parce que leur combinaison diminue l'énergie libre du système. Commençons par regarder le mélange de deux composés liquides (tel deux matériaux fondus) à pression et température constante.

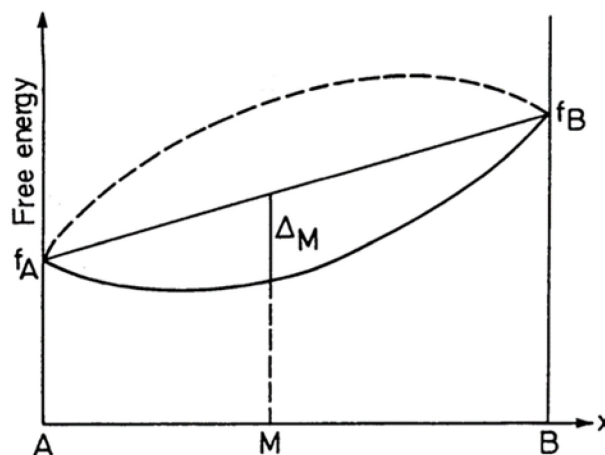


Figure 1.2 - Diagramme de l'énergie libre d'un mélange en fonction de sa composition¹⁵.

La ligne droite représente l'énergie libre des deux phases séparées (système hétérogène). La courbe pointillée représente l'énergie libre du système qui serait forcé mécaniquement à former une seule phase. La courbe pleine représente l'énergie libre d'un système entièrement soluble qui forme une seule phase homogène. La formation d'une seule phase homogène mène à une diminution de l'énergie libre du système lorsque les deux composantes sont solubles. Le mélange de composition M mène à une diminution de l'énergie libre proportionnelle à ΔM .

En prenant un tel diagramme et en le projetant en fonction de la température, on obtient une courbe de solubilité, autrement dit un diagramme de phase indiquant dans quelles conditions le système adopte une forme solide ou une forme liquide, et dans quelles conditions les deux phases peuvent exister en équilibre. La courbe qui délimite la phase liquide du reste se nomme *liquidus*, et la courbe délimitant la phase solide du reste se nomme *solidus*^{2,15}. Dans la plupart des cas, les phases liquides sont solubles, mais les phases solides individuelles ne sont pas miscibles.

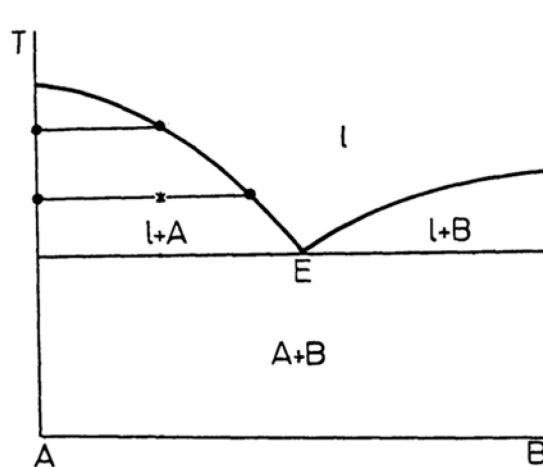


Figure 1.3 - Diagramme de phase d'un système où les phases solides (A et B) ne sont pas solubles l'une dans l'autre. Le point E se nomme l'eutectique¹⁵.

Dans un tel système, la phase liquide peut exister en équilibre avec une forme cristalline, mais pas les deux simultanément, sauf au point E nommé l'eutectique. Lorsque des cristaux de A commencent à se former dans la région l+A, la composition du liquide devient pauvre en A et elle suit la courbe liquidus jusqu'au point eutectique. En-dessous de ce point, les deux composés existent sous formes solides hétérogènes.

Dans certains cas, comme celui des métaux formant des alliages, les phases solides peuvent être miscibles et former un seul système homogène, à certaines concentrations ou même sur toutes les concentrations lorsqu'ils sont entièrement solubles.

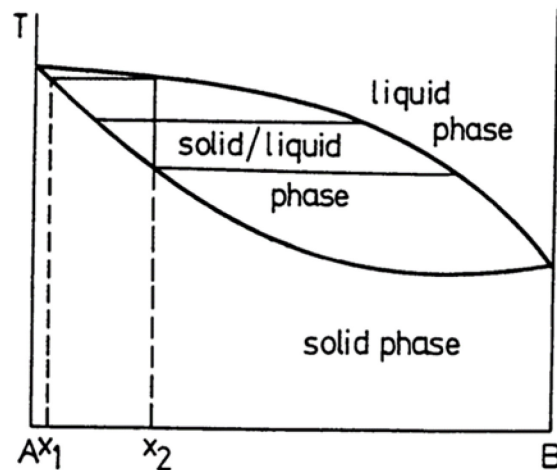


Figure 1.4 - Diagramme de phase d'un système dont les phases solides sont entièrement solubles¹⁵.

Il existe plusieurs catégories de solides formant des phases mixtes. La première et la mieux connue se nomme les co-cristaux¹⁶. Ce sont des matériaux qui forment des complexes à la stoechiométrie bien définie, tel qu'une molécule de A par molécule de B, retenues ensemble par des interactions fortes tel qu'un échange de charge. Le complexe en soi représente une unité qui est répétée à travers la maille cristalline, et le rapport stoechiométrique ne peut pas être altéré graduellement. Ils ont d'abord été décrits par le chercheur allemand Friedrich Wöhler en 1844, qui rapporta la formation d'un co-cristal entre la quinone et l'hydroquinone dans un ratio 1:1¹⁷.

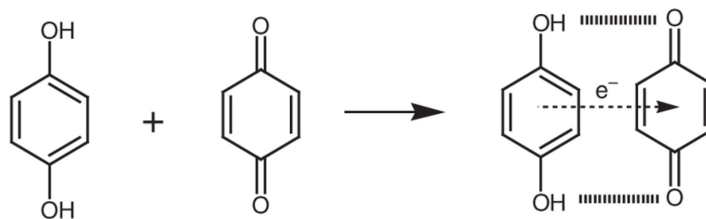


Figure 1.5 - Structures de l'hydroquinone et de la quinone, formant le complexe quinhydrone¹⁷.

Une autre catégorie de phases solides mixtes se nomme les solutions solides dites substitutionnelles^{18,19}. Elles diffèrent des co-cristaux de plusieurs façons importantes. Au lieu de former un complexe discret répété, les solutions solides sont plutôt des cristaux dont la maille est occupée par plusieurs molécules différentes à des positions arbitraires et dans des proportions pouvant être altérées graduellement. Les alliages métalliques sont l'exemple le plus commun de solutions solides. Le bronze, par exemple, est un alliage de cuivre contenant une petite proportion d'étain (environ 10%). Les atomes de cuivre et d'étain sont incorporés au sein de la maille cristalline sans discernement, et le pourcentage de chaque espèce peut varier continuellement sur de relativement grandes échelles²⁰. D'autres métaux tel que le zinc et le plomb peuvent aussi être incorporés de la même façon, chacun générant un matériau aux propriétés différentes. Les règles gouvernant la formation des solutions solides métalliques ont été postulées par le chercheur anglais William Hume-Rothery dont la recherche portait sur la métallurgie. Il a proposé que la taille des atomes métalliques ne peut être différente par plus de 15%, et que la structure cristalline des métaux purs doit être similaires (isostructuralité)^{15,21}.

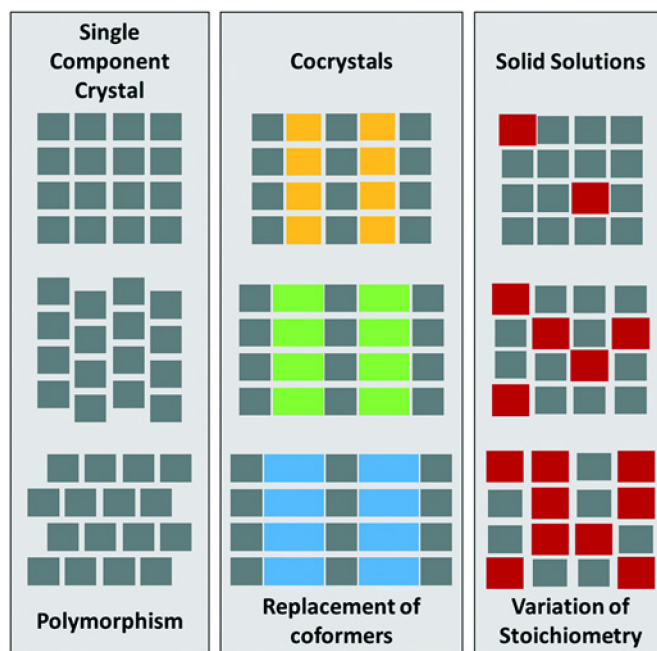


Figure 1.6 - Représentation graphique des différents types de phases solides mixtes¹⁸.

Les molécules organiques ont aussi la capacité de former des solutions solides, aussi connues sous le nom de cristaux mixtes. Cependant, les règles qui gouvernent leur formation sont encore mal comprises. Contrairement aux métaux qui peuvent être approximés comme étant des sphères

chargées, les molécules organiques sont souvent composées de plusieurs atomes différents dans des géométries particulières. C'est en 1971 par les travaux du chimiste soviétique Alexander Kitaigorodsky que des règles générales ont pour la première fois été formulées¹⁵. Fondamentalement, elles ressemblent beaucoup aux règles de Hume-Rothery : la taille des molécules ne peut pas être trop différente, et leurs espèces pures doivent être isostructurelles. Kitaigorodsky lui-même a prétendu avoir réglé le problème, mais 50 ans plus tard beaucoup de questions demeurent.

En effet, de plus en plus de molécules non-isostructurelles ont été rapportées comme formant des solutions solides^{22,23,24}. Souvent elles ne sont pas solubles sur la gamme entière de compositions, mais forment tout de même des phases mixtes appartenant à la structure de l'une ou l'autre des molécules de départ, ou encore une nouvelle structure à part entière. Il est encore impossible de prédire la structure cristalline qu'une molécule va adopter même en connaissant avec précision le type d'interactions qu'elle est capable de former. Ces nombreuses exceptions soulignent les lacunes des règles de Kitaigorodsky et notre manque de compréhension approfondie des phénomènes sous-jacents de la cristallisation moléculaire.

1.2 Introduction au polymorphisme

Les phases solides ayant la même composition chimique tout en adoptant des structures cristallines différentes s'appellent des polymorphes³. Il est important de souligner que pour que des formes soient considérées des polymorphes, leur composition chimique doit être identique. Ainsi, une forme solide contenant des molécules d'eau (hydrates) ou de solvant (solvates) n'est pas un polymorphe du composé pur en question. Ce sont des phases solides différentes puisqu'elles ont des compositions chimiques différentes, et celles-ci peuvent elles-mêmes être polymorphiques en adoptant plusieurs structures cristallines différentes. Les tautomères et les isomères dynamiques génèrent aussi des phases solides de compositions différentes et leurs formes cristallines respectives ne sont pas des polymorphes. Seul l'empilement et la conformation moléculaire diffèrent entre plusieurs polymorphes.

1.2.1 L'occurrence du polymorphisme

Le polymorphisme en soi n'est pas un phénomène rare. Sur de grandes échelles de température et de pression, la plupart des composés adoptent plus d'une forme cristalline. L'eau, par exemple, adopte plus d'une vingtaine de formes de glace différentes malgré qu'elle soit une petite molécule extrêmement simple²⁵. Même en se limitant aux conditions standards (pression atmosphérique constante et température ambiante), il existe pour la majorité des composés beaucoup d'empilements théoriques qui sont thermodynamiquement favorables en menant à une diminution de l'énergie libre, mais seuls ceux capables de franchir la barrière cinétique de nucléation et de croissance sont observés. Ainsi, pour savoir si un composé est polymorphique, il doit être cristallisé dans le plus de conditions possibles au cas où l'une d'elles favorise cinétiquement une autre forme. Ces conditions peuvent être variées en changeant la température, la pression et d'autres variables en fonction de la méthode de cristallisation utilisée, telle que le solvant utilisé, la concentration du composé, la durée de la croissance cristalline, le taux de refroidissement, ou encore la présence d'additifs altérant les propriétés chimiques et/ou physiques du milieu tel que le pH ou la viscosité. Plusieurs techniques de cristallisation distinctes existent, telles que la cristallisation d'un solide dissout en solution, la cristallisation d'un composé liquéfié et refroidi, ou encore la sublimation, chacune offrant un environnement significativement différent et une gamme de variables pouvant être altérées, ce qui mène à une énorme quantité de possibilités.

Pour ces raisons, il est difficile de quantifier l'occurrence du polymorphisme. Selon le Cambridge Structural Database (CSD), une base de données internationale dédiée à recenser les structures cristallines, 37% des composés répertoriés sont polymorphiques, alors que les compagnies pharmaceutiques Roche et Eli Lilly rapportent respectivement que 53% et 66% de leurs composés sont polymorphiques²⁶. L'industrie pharmaceutique investit énormément de ressources dans l'étude des formes solides de leurs APIs (ingrédients pharmaceutique actifs) puisque celles-ci déterminent comment un médicament peut être formulé. Il est donc normal que les compagnies pharmaceutiques observent un taux plus élevé de polymorphisme. Cependant, cette différence souligne l'importance des efforts de recherche dans la découverte de nouveaux polymorphes et la difficulté de prédire si un composé est polymorphique basé uniquement sur sa structure.

Les polymorphes qui sont observés ne diffèrent énergétiquement que d'environ 1 kcal/mol dans plus de 90% des cas²⁶. Même s'ils diffèrent structurellement, les polymorphes viables observés n'ont pas des énergies très différentes. Une molécule aura tendance à cristalliser par les mêmes types d'interactions intermoléculaires, surtout lorsque celles-ci sont particulièrement fortes. Les molécules capables de former des interactions directionnelles fortes comme des ponts hydrogène sont souvent limitées aux empilements qui maximisent celles-ci, limitant leur potentiel polymorphique³. Il est plus commun d'observer le polymorphisme dans des molécules incapables de former d'interactions directionnelles fortes, comme les hydrocarbures, puisque leurs différents empilements sont plus proches énergétiquement.

Au-delà des différences au niveau de l'empilement moléculaire, certains composés présentent de la flexibilité et ont la capacité d'adopter plusieurs conformations. Les polymorphes dans lesquels les composantes adoptent une forme différente sont dits conformationnels. Il serait facile de s'attendre à ce que ces types de molécules soient plus polymorphiques puisqu'elles peuvent théoriquement adopter plus de structures cristallines différentes. Cependant, les molécules rigides incapables d'adopter plusieurs conformations différentes ne sont pas nécessairement moins polymorphiques, car elles peuvent se voir choisir entre plusieurs empilements aussi défavorables les uns que les autres²⁶. Les molécules flexibles vont parfois avoir la liberté d'atteindre une structure optimale plus stable sans restriction et ne formeront donc jamais de nouvelle forme. Les banques de données cristallographiques modernes nous ont permis de déterminer qu'il n'y a pas de

corrélation entre la flexibilité moléculaire et le polymorphisme²⁷. Parfois c'est un atout, mais parfois c'est un désavantage. Chaque cas est unique et doit être approché individuellement.

Un exemple classique de polymorphisme conformationnel est celui d'un composé exceptionnel capable de cristalliser en adoptant plusieurs conformations dû à sa flexibilité. Ce composé est le 5-méthyl-2-[(2-nitrophényl)amino]thiophène-3-carbonitrile, aussi nommée ROY (voir Figure 7). Ce composé a été découvert par la compagnie pharmaceutique Eli Lilly dans les années 1980 lors de son utilisation comme intermédiaire dans la synthèse d'un médicament. ROY adopte non moins de 12 différentes formes anhydres à conditions ambiantes, chacune ayant une couleur variant entre le rouge, l'orange et le jaune, d'où viens son nom ROY (Red Orange Yellow)^{28,29,30}. Sa structure est composée de deux cycles aromatiques pontés par un atome d'azote, permettant l'adoption d'une grande variété de configurations, chacune ayant un niveau différent de conjugaison intramoléculaire en fonction de l'angle de torsion C-N-C (θ) qui les séparent. Ce niveau variable de conjugaison est responsable de la couleur propre à chaque polymorphe. Moins l'angle de torsion est grand, plus le système est conjugué et donc plus la couleur tend vers le rouge. Les angles plus grands limitent le niveau de conjugaison et la couleur du composé tend vers le jaune.

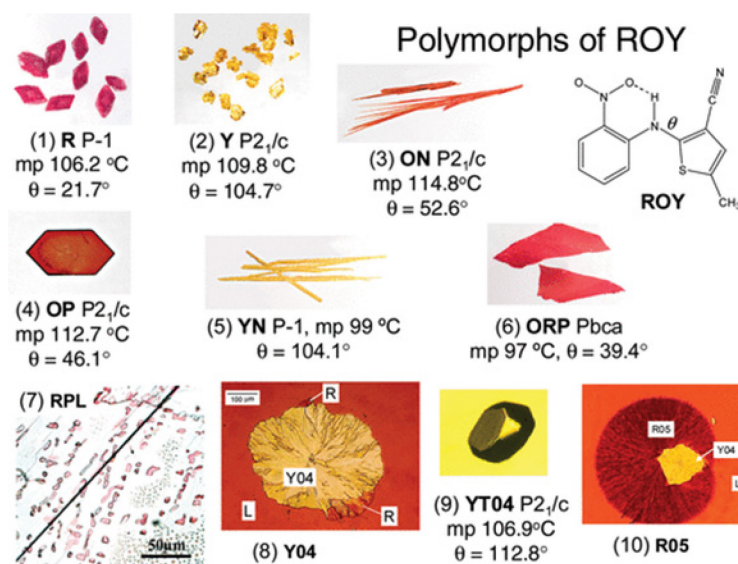


Figure 1.7 - Structure moléculaire de la molécule ROY et photos de ses différentes formes polymorphiques²⁹.

1.2.2 Les applications du polymorphisme

Plusieurs propriétés chimiques et physiques peuvent être affectées par le polymorphisme, tel que la température de fusion, la densité, le taux de solubilité, la couleur, la solidité, la stabilité, l'hygroscopicité, la conductivité électrique et la compressibilité. Ces variations de propriétés font du polymorphisme un phénomène très important dans plusieurs domaines et industries.

Le plus notoire est l'industrie pharmaceutique. Les formes solides de chaque API jouent un rôle majeur non seulement au niveau des propriétés biochimiques mais aussi au niveau de la fabrication et de la formulation de ceux-ci. Chaque polymorphe a un taux de dissolution et une solubilité différente, menant à des biodisponibilités différentes, ce qui entraîne des conséquences majeures pour un médicament³. Un bon exemple de ce phénomène est le sédatif pentobarbital dont les deux polymorphes ont un taux d'absorption dans le sang significativement différents (voir Figure ci-dessous).

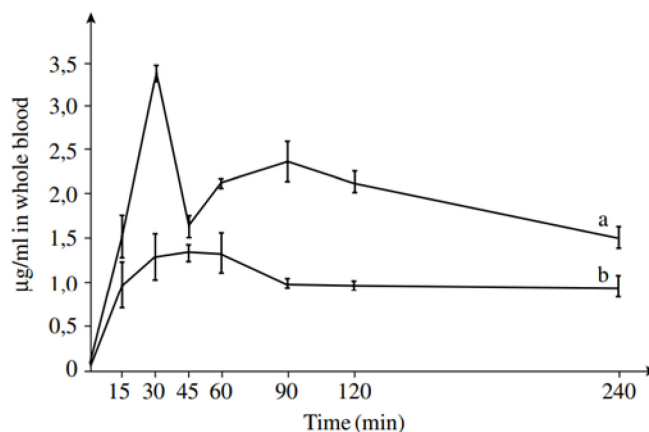


Figure 1.8 - Taux d'absorption du pentobarbital par voie orale pour a) forme I et b) forme II³¹.

La stabilité et la compressibilité déterminent quelles formes peuvent être formulées à l'état solide. Certaines molécules n'ont pas de formes cristallines stables et doivent être formulées en solution ou à l'état amorphe³². D'autres ont plusieurs formes cristallines stables mais seulement une capable d'être compressée en comprimés en raison de ses propriétés mécaniques³³. Les différences de solubilité entre plusieurs polymorphes peuvent aussi entraîner des conséquences désastreuses sur la fabrication d'un médicament en fonction du processus par lequel il doit passer. La découverte tardive d'une nouvelle forme solide lors du développement d'un médicament peut coûter

extrêmement cher et même ruiner ses chances d'un jour atteindre le marché³⁴. Il faut donc choisir judicieusement quelle forme sera utilisée et dans quelles conditions celle-ci est favorisée. Pour ce faire une étude approfondie du polymorphisme de chaque API doit être entreprise. C'est aussi pourquoi le contrôle du polymorphisme, un domaine encore mal compris, est d'aussi grande importance technologique et commerciale. D'un point de vue purement légal, chaque polymorphe d'un même matériau peut être breveté séparément³⁵. Il est donc crucial pour les compagnies pharmaceutiques de protéger leur propriété intellectuelle en connaissant toutes les formes solides accessibles, afin d'éviter de se faire voler leur monopole.

Un autre domaine où le polymorphisme joue un rôle crucial est celui des explosifs. Ces matériaux solides sont utilisés pour relâcher une grande quantité d'énergie de façon contrôlée et leurs applications sont nombreuses, autant à des fins industrielles que militaires. Plusieurs propriétés importantes des explosifs tel que la sensibilité à l'impact, c'est-à-dire l'énergie requise pour détonner, varient en fonction de la structure moléculaire et donc du polymorphisme³⁶. Un exemple de ce phénomène est le composé explosif FOX-7 (voir Figure 9)³⁷. Celui-ci existe sous trois différentes formes polymorphiques (à pression ambiante) pour lesquelles la sensibilité à l'impact varie. La forme γ -FOX-7 est composée de chaînes plates participant à des interactions intermoléculaires de type empilement π - π , lui conférant une résistance à l'impact supérieure comparé aux autres formes. Cette tendance est observée dans plusieurs matériaux explosifs.

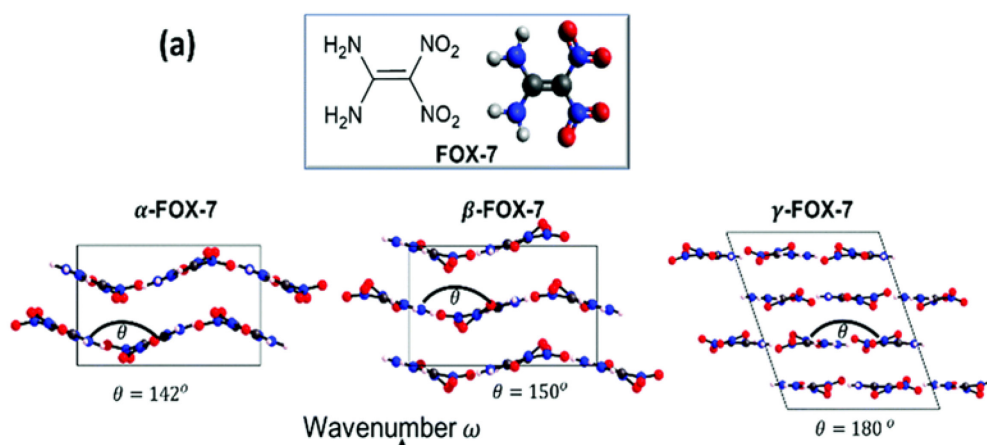


Figure 1.9 - Structure moléculaire et structures cristallines de FOX-7³⁷.

Le polymorphisme a aussi une grande importance dans le domaine des pigments et des teintures. Les pigments sont considérés insolubles dans le médium utilisé alors que les teintures sont

solubles³. Leur couleur est leur principale propriété et celle-ci est directement affectée par la forme solide adoptée. Un exemple est le pigment rouge quinacridone qui adopte quatre polymorphes différents, chacun avec une couleur différente en raison de différents niveaux de liaisons hydrogène menant à des excitons (phénomène électronique)³⁸. Les phases β et γ sont les plus stables et sont utilisées commercialement dû à leur résistance à la photodégradation.

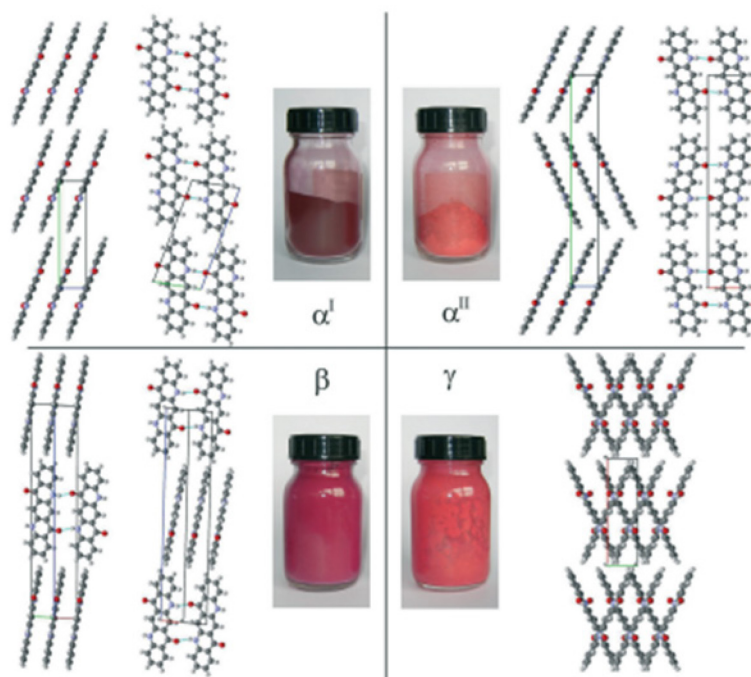


Figure 1.10 - Couleurs et structures cristallines des polymorphes de la quinacridone³⁸.

1.2.3 L'étude du polymorphisme

Il existe aujourd'hui une grande gamme de techniques de caractérisation de l'état solide. Certaines d'entre elles sont particulièrement puissantes pour l'étude du polymorphisme, alors que d'autres sont plus sensibles à la structure moléculaire qu'à l'arrangement cristallin. Évidemment, les techniques d'analyse qui nécessitent la dissolution ou la destruction de la phase solide telles que la RMN en solution et la spectrométrie de masse ne sont pas appropriées pour étudier le polymorphisme. Aucune technique n'est parfaite, elles ont toutes des avantages et des désavantages. Une bonne étude requiert l'utilisation de plusieurs techniques complémentaires.

La technique la plus importante est de loin la diffraction des rayons-X. Elle consiste à irradier un échantillon cristallin de rayons-X et d'observer comment ceux-ci sont diffractés lors d'interférences constructives³. Un patron de diffraction est obtenu et son analyse révèle des détails très précis sur la structure interne du cristal, tel que la distance entre les atomes, les angles des liaisons chimiques, la position des groupes fonctionnels, et la position des molécules les unes par rapport aux autres. Ce phénomène est exploité par deux techniques distinctes, la diffraction des monocristaux (SCXRD, single crystal X-ray diffraction) et la diffraction de poudre (PXRD, powder X-ray diffraction). La première nécessite un monocristal, c'est-à-dire un cristal formé d'une seule maille continue. Ces échantillons peuvent être très difficiles à obtenir, voir même impossibles dans certains cas, mais leur haute qualité permet d'obtenir plus d'informations qu'avec n'importe quelle autre technique. La structure complète en trois dimensions est ainsi obtenue, donnant accès aux données les plus précises sur la structure interne du cristal. Le diagramme de poudre peut être simulé à partir du patron en trois dimensions, mais l'inverse est difficile.

La diffraction de poudre consiste à irradier un échantillon ayant été écrasé et broyé en une poudre homogène où les grains individuels sont orientés plus ou moins aléatoirement. La diffraction est mesurée en fonction de l'angle θ entre le faisceau lumineux et l'échantillon, formant un patron de diffraction en deux dimensions³. Celui-ci contient moins d'information que le patron en trois dimensions d'un monocristal, mais il a l'avantage d'être beaucoup plus facile à obtenir puisqu'un matériau polycristallin de plus basse qualité peut être utilisé. La diffraction de poudre permet de rapidement obtenir « l'empreinte digitale » de chaque polymorphe et de faire l'analyse d'un groupe de cristaux afin de déterminer quelles formes solides sont présentes au sein d'un échantillon. Ci-

dessous se trouvent les empreintes de diffraction de poudre des différentes formes solides du médicament carbamazépine³⁹.

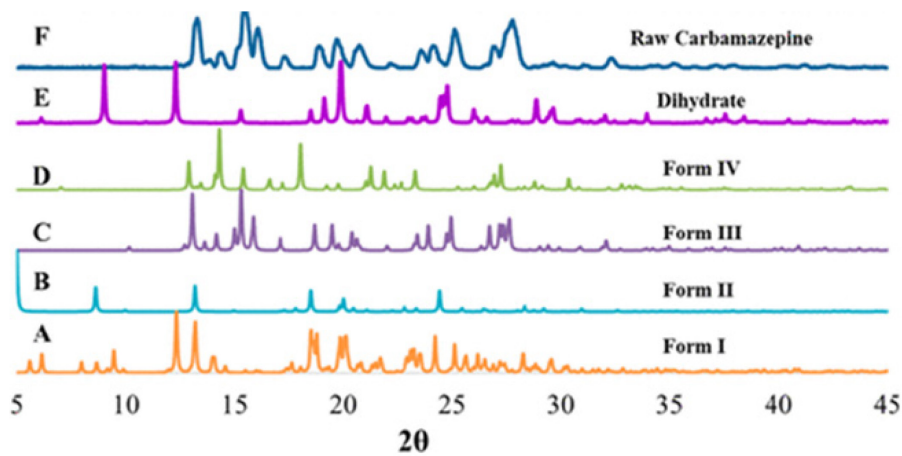


Figure 1.11 - Diagrammes de diffraction de poudre des polymorphes du médicament carbamazépine³⁹.

Les formes solides peuvent aussi être étudiées à l'aide de techniques thermiques, c'est-à-dire l'analyse des échanges de chaleur lors de transformations physiques telles que la fusion ou la cristallisation³. La technique la plus répandue se nomme la calorimétrie différentielle à balayage (DSC, differential scanning calorimetry). Elle consiste à comparer la température d'un échantillon de masse connue à pression constante avec celle d'un échantillon de référence lors du balayage d'une gamme de températures. En mesurant la différence entre les deux systèmes, il est possible de quantifier les flux de chaleur causés par les transitions de phase, ainsi que de déterminer la température à laquelle celles-ci ont lieu. Par exemple, lorsque la température de fusion est atteinte, une quantité de chaleur proportionnelle à la chaleur latente de fusion est absorbée par l'échantillon, menant à un pic endothermique. L'intégration de ce pic indique la quantité précise de chaleur échangée. Même les pseudo-transitions de phase comme la transition vitreuse peuvent être observées en DSC, où une courbe caractéristique est observée. Les transitions de phase solide-solide entre différents polymorphes sont aussi détectées et quantifiées, permettant d'établir leurs relations thermodynamiques. Cette technique est très importante dans l'étude du polymorphisme puisqu'elle permet d'identifier avec précision les différentes températures de fusion et enthalpies de fusion associées à chaque forme ainsi que leurs transitions. Ci-dessous est présentée la courbe DSC des trois polymorphes de l'API et pigment curcumine lors de l'augmentation de la

température, révélant un endotherme de fusion ainsi qu'un endotherme de transition solide-solide dans deux cas⁴⁰.

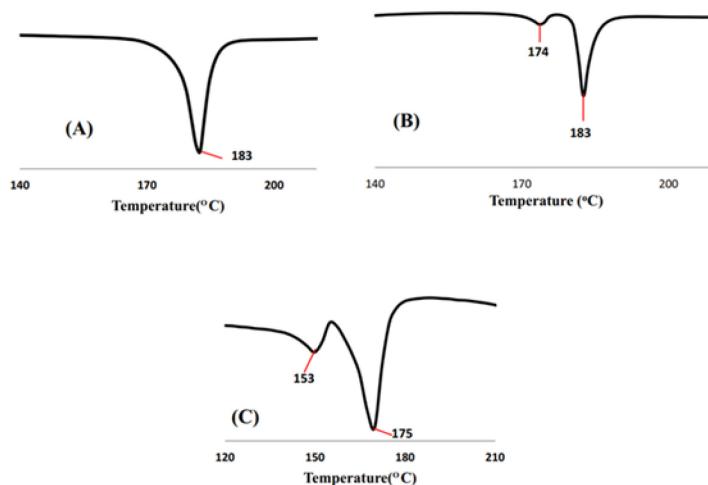


Figure 1.12 - Transformations endothermiques des trois polymorphes de la curcumine lors d'un cycle de DSC⁴⁰.

Une autre technique thermique importante est l'analyse thermogravimétrique (TGA, thermogravimetric analysis). Elle consiste à mesurer la perte de masse d'un échantillon lors de l'augmentation progressive de la température³. De l'information précieuse sur le matériau peut ainsi être obtenue, tel que la température à laquelle il se désintègre, ou la libération de gaz à certaines températures. La TGA est particulièrement utile pour quantifier la présence d'eau ou de solvants au sein du cristal puisque ceux-ci vont généralement s'évaporer une fois la température appropriée atteinte. Il existe maintenant des instruments TGA équipés d'analyseurs spectroscopiques afin de déterminer l'identité des gaz produits.

Les techniques de spectroscopie vibrationnelle sont aussi très utiles dans l'étude du polymorphisme. Puisque chaque forme solide a un arrangement moléculaire qui lui est propre, les vibrations permises des liaisons chimiques peuvent différer significativement d'une forme à l'autre³. La spectroscopie infrarouge est la plus communément utilisée, consistant à irradier l'échantillon d'un faisceau de lumière se situant dans le proche (12,500 à 4,000 cm^{-1}), le moyen (4000 à 400 cm^{-1}) ou le lointain infrarouge (400 à 10 cm^{-1}), chaque région interagissant avec différents modes vibrationnels². La figure ci-dessous représente un exemple d'un API,

l'acétaminophène, dont les polymorphes peuvent être différenciés à l'aide de leur spectre infrarouge lointain⁴¹.

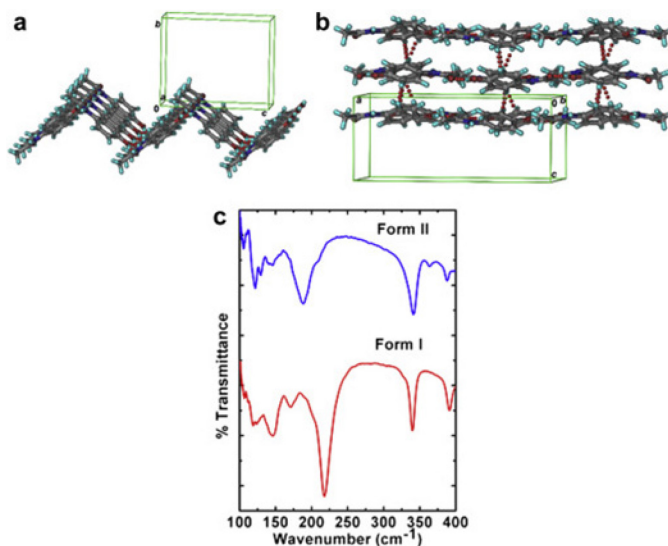


Figure 1.13 - Représentation graphique de l'empilement cristallin de l'acétaminophène (a) dans sa forme I et (b) dans sa forme II. (c) Spectres infrarouges des deux formes cristallines⁴¹.

La forme I de l'acétaminophène est faite d'un empilement des molécules en zig-zags reliées par des ponts hydrogène de type OH-O et OH-N résultant en un pic à 217,6 cm⁻¹, alors que dans la forme II les molécules sont empilées en étages reliés par des interactions CH- π plus faibles, voyant son pic déplacé à 188,4 cm⁻¹.

Une autre technique vibrationnelle d'importance est la spectroscopie Raman. Celle-ci se base sur le principe de la diffusion inélastique de la lumière lorsqu'elle interagit avec la matière^{3,42}. Lorsqu'un photon est diffusé par la matière, son énergie est généralement conservée. On dit d'une telle diffusion qu'elle est élastique et on la nomme diffusion de Rayleigh. Une toute petite proportion des photons participe à une diffusion dite inélastique, c'est-à-dire que leur énergie est changée. On nomme ce phénomène Raman en l'honneur du chercheur indien l'ayant découvert. La quantité d'énergie absorbée ou perdue par les photons dépend de la structure du solide et le spectre Raman obtenu peut renseigner sur le polymorphisme. Ci-dessous est présenté le spectre Raman des différentes formes solides du médicament carbamazépine³⁹.

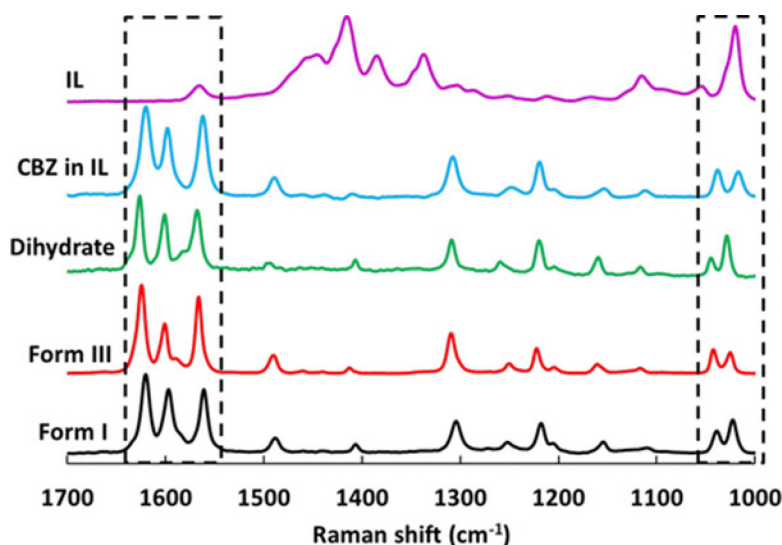


Figure 1.14 - Spectres Raman permettant de distinguer les différents polymorphes du médicament carbamazépine³⁹. Les échantillons IL ont poussé dans des liquides ioniques.

Les règles de sélection sont différentes entre les deux techniques. Certains modes vibrationnels ne sont pas actifs en spectroscopie infrarouge alors qu'ils le sont en spectroscopie Raman et vice-versa. Ce sont donc des techniques complémentaires.

Finalement, une technique particulièrement simple est celle de la microscopie optique. Elle consiste tout simplement à observer le matériau sous un microscope et à faire varier la température³. De la lumière blanche peut être utilisée, ou encore de la lumière UV lorsqu'un cristal est capable de fluorescer. Plusieurs événements tels que les transitions de phases ou la formation de co-cristaux peuvent alors être photographiés ou filmés, offrant une représentation qualitative unique. Une polarisation croisée peut être utilisée afin de distinguer les matériaux cristallins des amorphes par le phénomène de biréfringence. La figure ci-dessous représente une transition de phase solide-solide entre deux polymorphes du β -pérylène photographiée par microscopie optique⁴³.

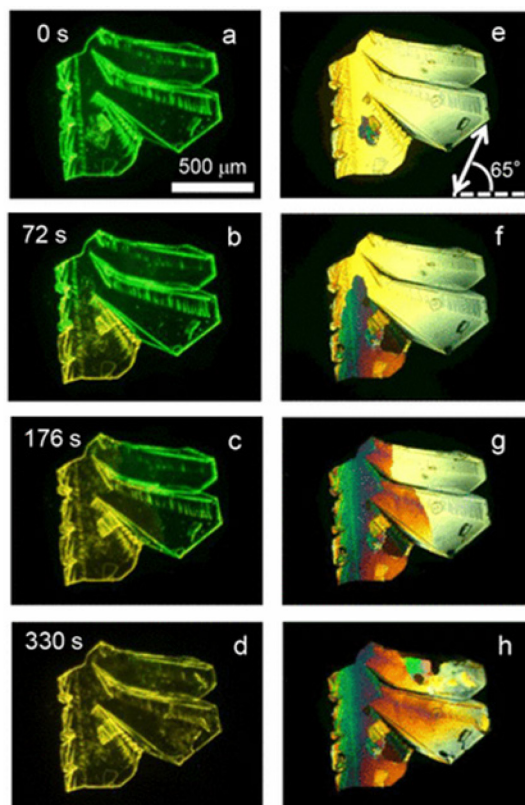


Figure 1.15 - Photographies démontrant une transition de phase solide-solide du β -pérylène vue sous fluorescence (colonne de gauche) et sous lumière blanche polarisée (colonne de droite)⁴³. Un noyau de la nouvelle forme peut être détecté dans la première image (0 s) et celui-ci se propage à travers tout le cristal sur environ 5 minutes, jusqu'à ce que la plaque entière ait transitionné.

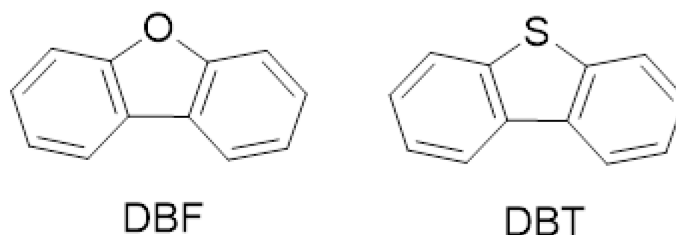
1.3 Introduction à ce projet

Les règles qui régissent le polymorphisme sont encore mal comprises. En général, il est toujours impossible de prédire quelle forme cristalline un composé adoptera dans des conditions données en fonction de sa structure moléculaire. Conséquemment, le contrôle des formes solides obtenues est difficile et peu fiable, causant bien des problèmes aux industries reposant sur le contrôle polymorphique. Des études approfondies sur la relation entre la structure moléculaire et l'empilement cristallin adopté doivent être entreprises afin d'élucider ces questions de grande importance technologique et commerciale.

La formation des cristaux mixtes est un sujet d'une complexité encore plus grande, nécessitant à la fois une compréhension de la cristallisation des composantes individuelles et de la faisabilité de former des structures ordonnées dans lesquelles toutes les composantes sont présentes simultanément. Le développement du sujet des cristaux mixtes est en plein essor. Il s'avère que les cristaux mixtes ouvrent une fenêtre intéressante sur le phénomène du polymorphisme puisque leur existence repose sur les interactions intermoléculaires favorables que les molécules peuvent former même avec d'autres espèces. Les cristaux mixtes ont aussi été utilisés dans la découverte de nouveaux polymorphes dans le passé en tant que points de germination^{30,44,45}. Notre projet vise à réaliser une étude à partir d'une série de quatre molécules organiques analogues capables de former des cristaux mixtes. Leurs mélanges et leurs formes polymorphiques ont été étudiés expérimentalement et computationnellement.

1.3.1 Introduction aux travaux et résultats antérieurs

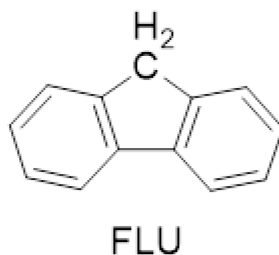
En 1938, Cullinane et Plummer ont publié une étude sur les cristaux mixtes formés par des analogues organiques rigides provenant du pétrole⁴⁶. Ces composés, nommés respectivement le dibenzofurane (DBF) et le dibenzothiophène (DBT), ont essentiellement la même structure moléculaire. Ils ne diffèrent que par leur hétéroatome qui est substitué pour un atome d'oxygène ou de soufre à la même position.



L'étude de Cullinane et de Plummer a été réalisée avant l'analyse des structures cristallines de ces composés par diffraction des rayons-X. On croyait que ces composés étaient isostructuraux dû à leur grande similarité structurale. Les auteurs ont conclu que ces deux composés sont mutuellement solubles en phase cristalline et forment des cristaux mixtes sur toute la gamme de compositions, tel qu'attendu pour des composés isostructuraux.

Des études cristallographiques ont éventuellement révélé que les deux molécules ne forment pas la même structure cristalline. Le DBF cristallise en un seul polymorphe de structure orthorhombique appartenant au groupe d'espace $Pnma$ ⁴⁷, alors que le DBT cristallise en un seul polymorphe de structure monoclinique appartenant au groupe d'espace $P21/c$ ⁴⁸. Malgré la grande ressemblance structurale de ces deux composés, la substitution de l'atome d'oxygène pour un atome de soufre entraîne visiblement des conséquences sur l'empilement adopté^{30,49,50}. L'oxygène étant un atome plus petit et plus électronégatif, il est plus « dur » selon la théorie *Hard Soft Acid Bases* (HSAB), alors que le soufre est plus volumineux, moins électronégatif et plus polarisable, le rendant « mou ». Ainsi il est envisageable que les deux composés soient capables de former des interactions intermoléculaires différentes.

En 1989, Sediawan et collaborateurs ont réalisé une étude calorimétrique sur les mélanges de DBT, DBF, et le fluorène (FLU)⁵¹, qui est l'analogue méthylène de la série et qui adopte la même structure cristalline orthorhombique que le DBF⁵².



L'étude de Sediawan et collaborateurs a démontré que les couples non-isostructuraux DBT/DBF et DBT/FLU forment des cristaux mixtes sur des échelles de compositions plus limitées, alors que le couple isostructurel DBF/FLU est miscible à tous les ratios. La Figure 16 représente les diagrammes de phase des systèmes DBF/FLU et DBF/DBT. Le premier est caractéristique d'un système formant des solutions solides avec une solubilité complète, tel que décrit dans le Chapitre 1.1.5. Le deuxième diagramme est plus complexe, reflétant l'existence de deux solutions solides distinctes séparées par un fossé d'immiscibilité où les deux formes existent simultanément. À des compositions en dessous de 8% de DBF, la solution solide α est formée, celle-ci adoptant la structure cristalline monoclinique du DBT pur. Aux compositions au-delà de 14% de DBF, la solution solide β est formée en adoptant la structure cristalline orthorhombique du DBF. Entre ces deux gammes de compositions, du solide α fait de 8% de DBF et du solide β fait de 14% de DBF sont formés simultanément, représentant une région d'immiscibilité (il n'existe pas de solution solide formée de 9-13% DBF). À ces compositions, le mélange n'est pas thermodynamiquement favorable.

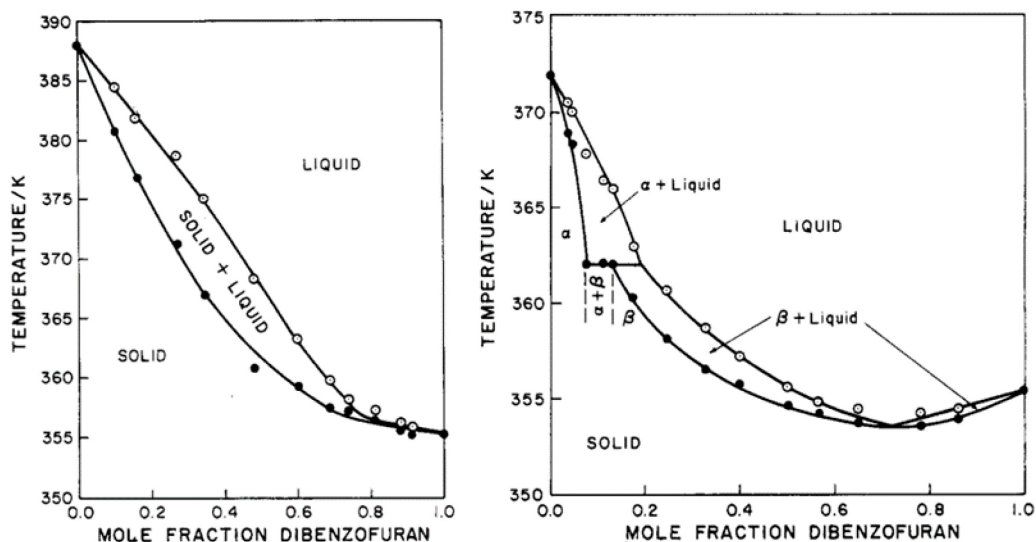
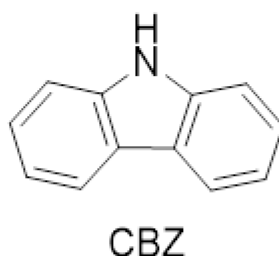


Figure 1.16 - (a) Diagramme de phase du système dibenzofuran-fluorène. (b) Diagramme de phase du système dibenzofuran-dibenzothiophène⁵¹.

Kitaigorodsky et collaborateurs avaient déjà établi que les composés isostructuraux sont plus propices à former des cristaux mixtes¹⁵. Cependant, les résultats obtenus par Sediawan et collaborateurs démontrent que même les couples non-isostructuraux peuvent former des phases mixtes sur de longues échelles de compositions. Selon les diagrammes de phases obtenus, le DBT

est miscible dans la structure du DBF dans des compositions allant de 100% DBF à 20% DBF. Ainsi un cristal composé de 80% DBT et 20% DBF adopte l'empilement du DBF pur malgré qu'il soit la composante minoritaire. Cet exemple démontre comment la relation entre l'isostructuralité et la capacité à former des cristaux mixtes n'est pas bien comprise. Il démontre aussi comment les cristaux mixtes observés peuvent renseigner sur le polymorphisme. Si le DBT peut être cristallisé en structure orthorhombique avec seulement 20% de DBF présent, alors foncièrement cet empilement est énergétiquement propice et un polymorphe de DBT orthorhombique pur pourrait possiblement exister dans les bonnes conditions.

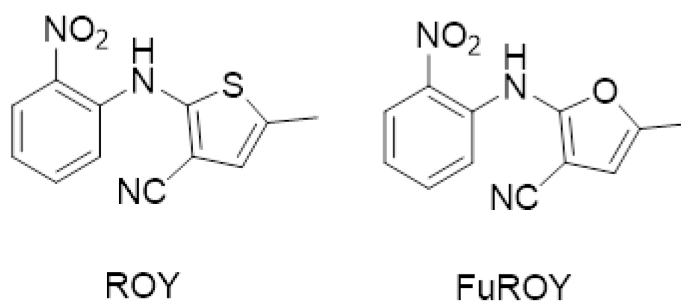
Une dernière molécule peut être ajoutée à la série de composés analogues, le carbazole (CBZ). Il porte un atome d'azote à la position variable et il est isostructurel avec le DBF et le FLU, cristallisant en structure orthorhombique dans le groupe d'espace $Pnma$ ⁵³. Nous avons observé qu'il forme des cristaux mixtes avec DBF et FLU sur toute la gamme de compositions tel qu'attendu pour des composés isostructuraux.



Les trois composés isostructuraux DBF, FLU, et CBZ forment des cristaux mixtes de compositions limitées avec le DBT, offrant un système idéal pour étudier les règles régissant ce phénomène. De plus, ces cristaux mixtes peuvent être utilisés dans des expériences de germination (seeding) pour tenter de découvrir de nouveaux polymorphes de ces composés.

1.3.2 La germination (*seeding*) comme technique d'enrichissement polymorphique

Un projet entrepris par Alexandre Lévesque du groupe Wuest a mené en 2020 à la publication de l'article *ROY Reclaims Its Crown: New Ways to Increase Polymorphic Diversity* dans le *Journal of the American Chemical Society (JACS)*³⁰. L'étude porte sur la synthèse d'un analogue de ROY obtenu par la substitution d'un atome de soufre par un atome d'oxygène, nommé le FuROY en raison de l'obtention d'un furane.



Les deux analogues ne sont pas isostructuraux, mais ils forment tout de même plusieurs cristaux mixtes ayant des compositions différentes. Ces cristaux mixtes ont pu être utilisés dans des expériences de germination (*seeding*) et deux nouveaux polymorphes de ROY ont ainsi été découverts. L'utilisation de cristaux mixtes comme noyaux de nucléation hétérogène dans la recherche de nouvelles formes polymorphiques n'est pas communément retrouvée dans la littérature. Pourtant, la technique a énormément de potentiel en ouvrant la porte à des formes solides qui seraient autrement cinétiquement inatteignables.

Notre projet a donc visé à utiliser les cristaux mixtes de DBF, DBT, FLU et CBZ comme germes dans la cristallisation de chacun des composés purs. Ces expériences ont eu lieu à l'état fondu, à l'état dissout dans un solvant et à l'état de vapeurs dans des expériences de sublimation afin de maximiser les chances d'obtenir une nouvelle forme polymorphique.

Une étude computationnelle des différents mélanges a aussi été entreprise. Les simulations par ordinateur permettent de prédire les variations d'énergie de la maille cristalline en fonction de sa composition et ainsi d'élucider pourquoi certains mélanges sont plus thermodynamiquement favorables que d'autres. Elles permettent aussi de prédire quels polymorphes pourraient exister en simulant des nouveaux empilements enthalpiquement et entropiquement théoriquement favorables.

Ces simulations ne prennent pas en compte le chemin que les molécules doivent prendre pour atteindre ces états. Il est donc impossible de savoir avec certitude si une forme théorique peut cinétiquement être favorable dans des conditions réelles. C'est tout de même un outil très puissant qui est utilisé dans notre projet pour en apprendre davantage sur le système présenté.

Au chapitre 2 est présenté la culmination de nos travaux, une publication scientifique dans le journal *Crystals Growth and Design*. L'article a été soumis et accepté. Le projet a été conçu conjointement par Norbert Villeneuve et James Wuest. Tous les travaux expérimentaux non-cristallographiques ont été entrepris par Norbert Villeneuve avec l'assistance des personnes nommées dans les remerciements. Toutes les analyses cristallographiques ont été entreprises par Thierry Marris, et toutes les analyses computationnelles ont été entreprises par Joshua Dickman et Graeme Day.

Références bibliographiques (Chapitre 1)

1. Müller, I. *A History of Thermodynamics: The Doctrine of Energy and Entropy*; Springer, 2007.
2. Atkins, P.; De Paula, J. *Chimie Physique*, 4th ed.; de boeck, 2013.
3. Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press, 2002.
4. Karthika, S.; Radhakrishnan, T. K.; Kalaichelvi, P. A Review of Classical and Nonclassical Nucleation Theories. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16* (11), 6663–6681.
5. Smart, L. E.; Moore, E. A. *Solid State Chemistry: an Introduction*, 4th ed.; Taylor and Francis Press, 2012
6. Wahab, M. A. *Solid State Physics: Structure and Properties of Materials*, 2nd ed.; Alpha Science International, 2005.
7. Hancock, B. C.; Zografi, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.*, **1997**, *86* (1), 1-12.
8. Biroli, G.; Garrahan, J. P. Perspective: The glass transition. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 12A301.
9. Lim, J. A.; Liu, F.; Ferdous, S.; Muthukumar, M.; Briseno, A. L. Polymer semiconductor crystals. *Mater. Today*, **2010**, *13* (5), 14-24.
10. Zhang, Z.; Liu, X. Control of ice nucleation: freezing and antifreeze strategies. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 7116-7139.
11. Davey R.; Garside J. *From Molecules to Crystallizers, An Introduction to Crystallization*. Oxford Chemistry Primers, Oxford University Press, 2000.
12. Kaissaratos, M.; Filobelo, L.; Vekilov, P. G. Two-Step Crystal Nucleation Is Selected Because of a Lower Surface Free Energy Barrier. *Cryst. Growth Des.*, **2021**, *21* (9), 5394–5402.
13. Schmelzer, J.W.P.; Abyzov, A.S. How Do Crystals Nucleate and Grow: Ostwald's Rule of Stages and Beyond. In: Šesták, J.; Hubík, P.; Mareš, J. *Thermal Physics and Thermal Analysis. Hot Topics in Thermal Analysis and Calorimetry*, vol 11. Springer, 2017; pp 195–211.
14. Parambil, J.V., Heng, J.Y.Y. Seeding in Crystallisation. In: Roberts, K., Docherty, R., Tamura, R. *Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form*. NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Springer, 2017; pp 235-245.
15. Kitaigorodsky, A. I. *Mixed Crystals*; Springer Series in Solid-State Sciences, vol 33. Springer, 1984.

16. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical Co-Crystals. *J. Pharm. Sci.*, **2006**, *95* (3), 499-516.
17. Payne, D. T.; Webre, W. A.; Matsushita, Y.; Zhu, N.; Futera, Z.; Labuta, J.; Jevasuwan, W.; Fukata, N.; Fossey, J. S.; D'Souza, F.; Ariga, K.; Schmitt, W.; Hill, J. P. Multimodal switching of a redox-active macrocycle. *Nat. Commun.*, **2019**, *10*, 1007.
18. Lusi, M. A rough guide to molecular solid solutions: design, synthesis and characterization of mixed crystals. *Cryst. Eng. Comm.*, 2018, *20* (44), 7042-7052.
19. Lusi, M. Engineering Crystal Properties through Solid Solutions. *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18* (6), 3704-3712.
20. Gallese, F.; Laguzzi, G.; Luvidi, L.; Ferrari, V.; Takacs, S.; Venturi Pagani Cesa, G. Comparative investigation into the corrosion of different bronze alloys suitable for outdoor sculptures. *Corrosion Science*, **2008**, *50*, 954-961.
21. Wang, Z.; Huang, Y.; Liu, C. T.; Li, J.; Wang, J. Atomic packing and size effect on the Hume-Rothery rule. *Intermetallics*, **2019**, *109*, 139-144.
22. d'Agostino, S.; Fornasari, L.; Braga, D. Binary and Ternary Solid Solutions of Ionic Plastic Crystals, and Modulation of Plastic Phase Transitions. *Cryst. Growth Des.*, **2019**, *19* (11), 6266-6273.
23. Lestari, M.; Lusi, M. A mixed molecular salt of lithium and sodium breaks the Hume-Rothery rules for solid solutions. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 2297-2300.
24. Omondi, B.; Lemmerer, A.; Fernandes, M. A.; Levendis, D. C.; Layh, M. Formation of isostructural solid solutions in 2,6-disubstituted N-phenylformamides and N-phenylthio-amides. *Acta Cryst.*, **2014**, *70*, 106-114.
25. Pipolo, S.; Salanne, M.; Ferlat, G.; Klotz, S.; Saitta, A. M.; Pietrucci, F. Navigating at Will on the Water Phase Diagram. *Phys. Rev. Lett.*, **2017**, *119*, 245701.
26. Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, J. Facts and fictions about polymorphism. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8619-8635.
27. Kersten, K.; Kaur, R.; Matzger, A. Survey and analysis of crystal polymorphism in organic structures. *IUCrJ*, **2018**, *5*, 124-129.
28. Chen, S.; Guzei, I. A.; Yu, L. New Polymorphs of ROY and New Record for Coexisting Polymorphs of Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9881-9885.

29. Yu, L. Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, 34 and Yellow Crystals. *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1257-1266.
30. Lévesque, A.; Maris, T.; Wuest, J. D. ROY Reclaims Its Crown: New Ways To Increase Polymorphic Diversity. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142* (27), 11873–11883.
31. Draguet-Brughmans, M.; Bouche, R.; Flandre, J. P.; van den Bulcke, A. Polymorphism and bioavailability of pentobarbital. *Pharm. Acta Helv.*, **1979**, *54*, 140–145.
32. Van den Mooter, G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov. Today Technol.*, **2012**, *9* (2), 79-85.
33. Upadhyay, P.; Khomane, K. S.; Kumar, L.; Bansal, A. K. Relationship between crystal structure and mechanical properties of ranitidine hydrochloride polymorphs. *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, *15*, 3959-3964.
34. 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.; Donaubaue, 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. *Org. Process Res. Dev.*, **2000**, *4*, 413-417.
35. Cabri, W.; Ghetti, P.; Pozzi, G.; Alpegiani, M. Polymorphisms and Patent, Market, and Legal Battles: Cefdinir Case Study. *Org. Proc. Res. & Develop.*, **2007**, *11*, 64-72.
36. Liu, G.; Gou, R.; Li, H.; Zhang, C. Polymorphism of Energetic Materials: A Comprehensive Study of Molecular Conformers, Crystal Packing, and the Dominance of Their Energetics in Governing the Most Stable Polymorph. *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18*, 4174–4186.
37. Michalchuk, A. A. L.; Rudic, S.; Pulham, C. R.; Morrison, C. A. Predicting the impact sensitivity of a polymorphic high explosive: the curious case of FOX-7. *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 11213.
38. Gorelik, T. E.; Czech, C.; Hammer, S. M.; Schmidt, M. U. Crystal structure of disordered nanocrystalline α -II-quinacridone determined by electron diffraction. *Cryst. Eng. Comm.*, **2016**, *18*, 529-535.
39. Prasad, R.; Panwar, K.; Katla, J.; Dalvi, S. V. Polymorphism and Particle Formation Pathway of Carbamazepine during Sonoprecipitation from Ionic Liquid Solutions. *Cryst. Growth Des.*, **2020**, *20*, 5169–5183.
40. Pandey, K. U.; Dalvi, S. V. Understanding stability relationships among three curcumin Polymorphs. *Adv. Powder. Technol.*, **2019**, *30*, 266-276.

41. Suresh, K.; Ashe, J. S.; Matzger, A. J. Far-Infrared Spectroscopy as a Probe for Polymorph Discrimination. *J. Pharm. Sci.*, **2019**, *108* (5), 1915-1920.
42. Zhang, W.; Ma, J.; Sun, D. Raman spectroscopic techniques for detecting structure and quality of frozen foods: principles and applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **2020**, *61* (16), 2623-2639.
43. Fukushima, M.; Sato, K.; Fujimoto, Y.; Ito, F.; Katoh, R. Observation of an Intermediate State in the Solid–Solid Phase Transition of a Single Crystal of Perylene. *Cryst. Growth Des.*, **2022**, *22*, 2071–2075.
44. Llinàs, A.; Goodman, J. M. Polymorph control: past, present and future. *Drug Discov. Today*, **2008**, *13* (5-6), 198-210.
45. Zeidan, A.; Trotta, J. T.; Tilak, P. A.; Oliveira, M. A.; Chiarella, R. A.; Foxman, B. M.; Almarsson, O.; Hickey, M. B. An unprecedented case of dodecamorphism: the twelfth polymorph of aripiprazole formed by seeding with its active metabolite. *Cryst. Eng. Comm.*, **2016**, *18*, 1486- 1488.
46. Cullinane, N. M.; Plummer, C. A. J. Isomorphous relationships of some analogous organic derivatives of oxygen, sulphur, and selenium. *J. Chem. Soc.*, **1938**, 63-67.
47. Banerjee, A. The Crystal and Molecular Structure of Dibenzofuran. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, **1973**, *29*, 2070–2074.
48. Schaffrin, R. M.; Trotter, J. Structure of Dibenzothiophen. *J. Chem. Soc. A*, **1970**, 1561–1565.
49. Corpinot, M. K.; Guo, R.; Tocher, D. A.; Buanz, A. B. M.; Gaisford, S.; Price, S. L.; Bučar, D. K. Are Oxygen and Sulfur Atoms Structurally Equivalent in Organic Crystals? *Cryst. Growth Des.*, **2017**, *17* (2), 827–833.
50. Saršūns, K.; Bērziņš, A.; Reķis, T. Solid Solutions in the Xanthone–Thioxanthone Binary System: How Well Are Similar Molecules Discriminated in the Solid State? *Cryst. Growth Des.*, **2020**, *20*, 7997–8004.
51. Sediawan, W. B.; Gupta, S.; McLaughlin, E. Solid-liquid phase diagrams of binary aromatic hydrocarbon mixtures from calorimetric studies. *J. Chem. Eng. Data*, **1989**, *34* (2), 223–226.
52. Gerkin, R. E.; Lundstedt, A. P.; Reppart, W. J. Structure of Fluorene, C₁₃H₁₀, at 159 K. *Cryst. Struct. Commun.*, **1984**, *40*, 1892–1894.

53. Gerkin, R. E.; Reppart, W. J. The Structure of Carbazole at 168 K. *Cryst. Struct. Commun.*, **1986**, *42*, 480–482.

Chapitre 2 – Publication: Seeking rules governing mixed crystallization

Seeking Rules Governing Mixed Molecular Crystallization

Norbert M. Villeneuve,[†] Joshua T. Dickman,[‡] Thierry Maris,[†]

Graeme M. Day,^{*,‡} and James D. Wuest^{*,†}

[†]Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec H2V 0B3 Canada

[‡]School of Chemistry, University of Southampton, University Road, Southampton SO17 1BJ

United Kingdom

**Authors to whom correspondence may be addressed*

Email: james.d.wuest@umontreal, g.m.day@soton.ac.uk

Abstract

Mixed crystals result when components of the structure are randomly replaced by analogues in ratios that can be varied continuously over certain ranges. Mixed crystals are useful because their properties can be adjusted by increments, simply by altering the ratio of components. Unfortunately, no clear rules exist to predict when two compounds are similar enough to form mixed crystals containing substantial amounts of both. To gain further understanding, we have used single-crystal X-ray diffraction, computational methods, and other tools to study mixed crystallizations within a selected set of structurally related compounds. This work has allowed us to begin to clarify the rules governing the phenomenon by showing that mixed crystals can have compositions and properties that vary continuously over wide ranges, even when the individual components do not normally crystallize in the same way. Moreover, close agreement of the results of our experiments and computational modeling demonstrates that reliable predictions about mixed crystallization can be made, despite the complexity of the phenomenon.

Introduction

Using crystallization to purify compounds predates recorded history.¹ The simplicity, scope, and effectiveness of the process continue to make crystallization an indispensable tool. The periodic structure of crystals reflects a high degree of molecular recognition, which promotes growth by the addition of identical components and disfavors the incorporation of foreign substances. Nevertheless, crystallization does not necessarily yield compounds in pure forms, and many other outcomes are possible.² For example, hydrates or other solvates can result when the primary components of crystals interact with solvents or simply do not pack efficiently by themselves, leaving space for including guests.³⁻⁶ Alternatively, two or more different solids can cocrystallize to form composite structures in which the components are present in a defined ratio and occupy specific sites in the lattice.^{7,8} In addition, mixed crystals (also called solid solutions) can result when structurally related compounds are accommodated at essentially random sites in the lattice in quantities that can be varied continuously over certain ranges.^{9,10} Impurities can be also be incorporated adventitiously in crystals when growth occurs rapidly and material near the expanding surface is occluded.

Because crystallization is useful and because the potential outcomes have fascinating diversity, the purposeful growth of crystals in the presence of foreign substances has attracted scientific interest for centuries. For example, Robert Boyle studied the phenomenon and published the following observation in his treatise on *The Origins of Forms and Qualities* almost four centuries ago: “Notwithstanding the regular and exquisite figures of some salts, they may, by the addition of other bodies, be brought to constitute crystals of very different yet curious shapes.”¹¹ Modern studies of adsorption on growing crystals have provided an atomically detailed understanding of how

additives can change crystalline morphology by binding reversibly to specific faces, interfering selectively with further adsorption, and allowing unimpeded growth elsewhere.^{12,13}

Reversible adsorption of this type can alter the morphology of crystals without necessarily introducing impurities. However, it is also possible for suitable additives to bind to surfaces in ways that do not interfere substantially with further growth. In such cases, the additives become incorporated as impurities. This gives rise to the phenomenon of doping, when the levels of impurity are low, or to the formation of mixed crystals, in which higher amounts of additives are present. Obviously, additives of this type must closely resemble the other components of the lattice to allow all species to be accommodated within a single ordered structure.

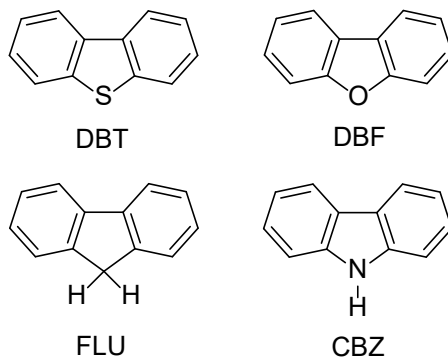
Unfortunately, no clear rules exist to predict when two compounds that are not merely isotopologues are similar enough to form mixed crystals containing substantial amounts of both. Conversely, it is not generally known in advance if crystals obtained from particular mixtures of compounds will be essentially free of contaminants. Knowledge of this type is not merely of academic interest. In processes that use crystallization for purification, the crude material often contains closely related compounds resulting from the method of synthesis. In favorable cases, impurities will be excluded when the compound of interest is crystallized; in other cases, however, the contaminants will be readily incorporated in mixed crystals. The outcome is typically determined empirically, but deeper understanding of mixed crystallization may reveal in advance whether the formation of impure crystals is likely or improbable. Methods of synthesis can thereby be chosen to prevent the formation of potentially troublesome contaminants. In such ways, crystallization can be made more reliable as a method of purification, and costlier alternatives such as chromatographic separations can be avoided. Moreover, when the goal is to introduce impurities

intentionally to form doped crystalline materials or to make mixed crystals with continuously variable compositions and properties, the capacity of the primary component to accommodate other species must be assessed. Acquiring this information by experimentation is slow, and the discovery of new materials needs to be accelerated by developing effective tools for predicting when substitutions within a crystal lattice are feasible.

Current understanding of principles governing the mixed crystallization of organic and inorganic compounds is based largely on work carried out decades ago by Kitaigorodskii and coworkers, which has not been subjected to extensive re-examination.^{14,15} These pioneering studies suggested that series of mixed crystals with continuously variable compositions in all proportions can only be obtained when the components are similar enough to crystallize isostructurally.¹⁴ However, more recent work has challenged this notion and shown that mixed crystals with a wide range of compositions can be formed from pairs that are not known to have a close crystallographic relationship.¹⁶⁻³⁰ These recent advances, which include the discovery that mixed crystals can be effective seeds for inducing crystallization of the individual components,²⁸ have made mixed crystallization an exciting area of research.

To probe the phenomenon in greater detail, we have studied the mixed crystallizations of a carefully selected set of four compounds: dibenzothiophene (DBT), dibenzofuran (DBF), fluorene (FLU), and carbazole (CBZ). In part, these compounds were chosen because they form a coherent family of poorly flexible structural analogues that vary only by essentially isosteric substitutions at a single site. As a result, their behaviors can be compared without needing to consider major differences in shape and conformation. Moreover, each of the compounds has been crystallized in multiple previous studies and has been reported to exist in only one polymorphic form. DBF,³¹⁻³⁴ FLU,³⁵⁻³⁷

and CBZ³⁸⁻⁴⁵ all crystallize isostructurally in the orthorhombic space group *Pnma*, whereas DBT crystallizes in the monoclinic space group *P2₁/n*.^{38,46-48} As a result, the set of compounds makes it possible to examine mixed crystallization in two distinct situations, both when the components crystallize isostructurally and when they are not known to do so, despite extensive screening.



Further motivation for selecting the compounds was provided by a report that DBT, DBF, and CBZ exhibit long-lived solid-state phosphorescence,⁴⁹ a useful phenomenon that is rare in molecular materials. Recently, the unusual emissive behavior of crystalline samples of DBT, DBF, CBZ, and related compounds has been attributed to inadvertent contamination by structurally analogous dopants.³⁸ These observations show that low levels of structurally related impurities resulting from mixed crystallization can have major effects on the properties of ordered solids. Such impurities cannot necessarily be eliminated by repeated crystallizations and are best avoided by choosing routes of synthesis that do not produce them.

For these various reasons, the ability of the crystal lattices of DBT, DBF, FLU, CBZ, and their analogues to exclude or include related species is a topic of broad interest. We have prepared mixed crystals of these compounds and analyzed the series by single-crystal X-ray diffraction, thermal

methods of characterization, computational modeling, and other techniques. Although our studies focus on the behavior of a specific set of compounds, they have allowed us to draw conclusions of general value and to begin to clarify the rules governing mixed crystallizations of all types.

Results and Discussion

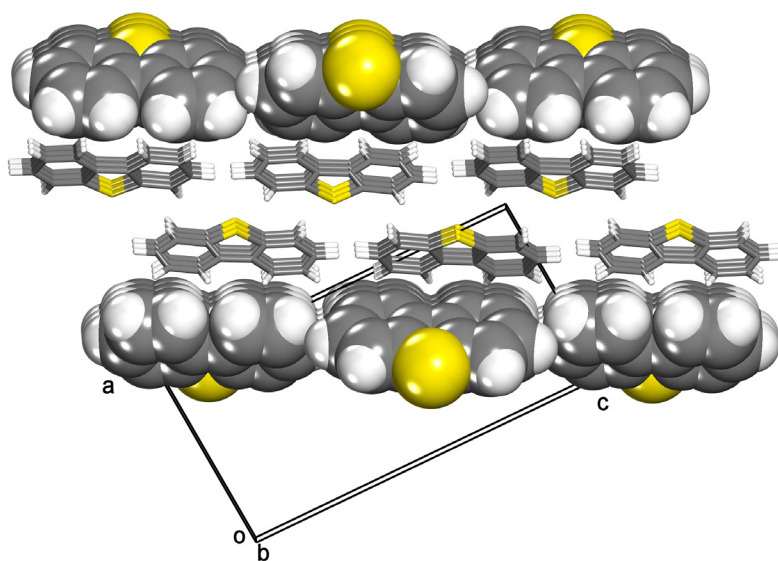
Characterization of Crystals of Pure DBT, DBF, FLU, and CBZ by Single-Crystal X-Ray Diffraction. Data related to the structures of crystals of pure DBT, DBF, FLU, and CBZ are summarized in Table 1, and representative views of the monoclinic $P2_1/n$ structure of DBT and the orthorhombic $Pnma$ structure of DBF are provided in Figures 1 and 2 for comparison. These data confirm the isostructurality of DBF, FLU, and CBZ, as well as the existence of marked differences between the $P2_1/n$ and $Pnma$ structures. In particular, the data provide a reminder that compounds differing only by swapping atoms of oxygen and sulfur do not necessarily prefer to crystallize in the same way.^{28–30,50–52} Table 2 provides quantitative evaluations of the structural similarity and dissimilarity of all six possible pairs of compounds, as assessed by determining the unit-cell similarity index Π ⁵³ and by using the Crystal Structure Similarity tool in the program Mercury to analyze overlays in the packing of 30-molecule clusters and to measure root-mean-square deviations (RMSD₃₀) of atomic positions in the overlays. As expected, the values of Π and RMSD₃₀ are significantly lower for the isostructural pairs.

Tableau 2.1 – Unit-Cell Parameters and Other Crystallographic Data for DBT, DBF, FLU, and CBZ

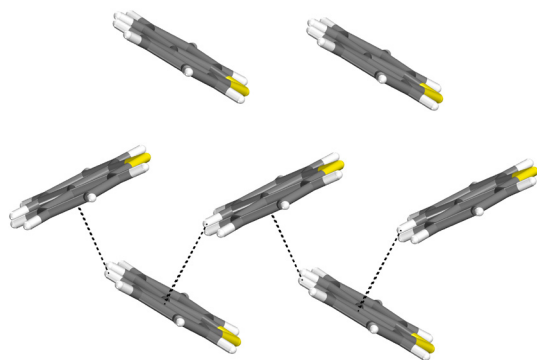
compound	DBT ⁴⁷	DBF ³²	FLU ³⁵	CBZ ⁴⁰	DBT
CSD refcode ^a	DBZTHP01	DBZFUR02	FLUREN02	CRBZOL11	-
description	colorless	colorless	colorless	colorless	colorless
	needles	plates	plates	plates	plates
crystal syst	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
space group	<i>P2₁/n</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>
<i>a</i> (Å)	8.551(53)	7.5154(8)	8.365(3)	7.6371(2)	8.0529(8)
<i>b</i> (Å)	5.956(5)	19.098(2)	18.745(4)	19.0042(6)	18.8619(17)
<i>c</i> (Å)	16.994(5)	5.7739(6)	5.654(2)	5.6776(1)	5.8033(4)
α (deg)	90	90	90	90	90
β (deg)	94.393(5)	90	90	90	90
γ (deg)	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	863.0(9)	828.7(2)	886.4(5)	824.03(4)	881.48(13)
<i>Z</i>	4	4	4	4	4
<i>Z'</i>	1	0.5	0.5	0.5	0.5
ρ_{calc} (g · cm ⁻³)	1.418	1.348	1.245	1.348	1.388
<i>T</i> (K)	100	169	159	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.0346	0.039	0.043	0.033	0.0427
<i>wR</i> ₂ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.0882	0.040	0.045	0.093	0.1074
GoF	1.002	-	-	1.08	1.070

packing	0.730	0.717	0.707	0.727	0.705
coefficient ^b					

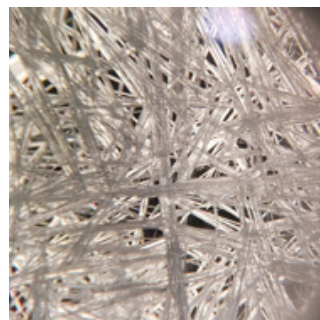
^aCambridge Structural Database (CSD). ^bKitaigorodskii packing coefficient as determined using PLATON.⁵⁴



a



b



c

Figure 2.1 - Representation of the structure of monoclinic $P2_1/n$ crystals of DBT,⁴⁷ as viewed along the b -axis. (b) View of molecules linked along the b -axis by C–H $\cdots\pi$ interactions (broken lines). (c) Optical micrograph showing an area of approximately $1 \times 1 \text{ cm}^2$ containing needles formed by DBT. In the structural images, selected molecules are shown in a space-filling representation, and atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and sulfur in yellow.

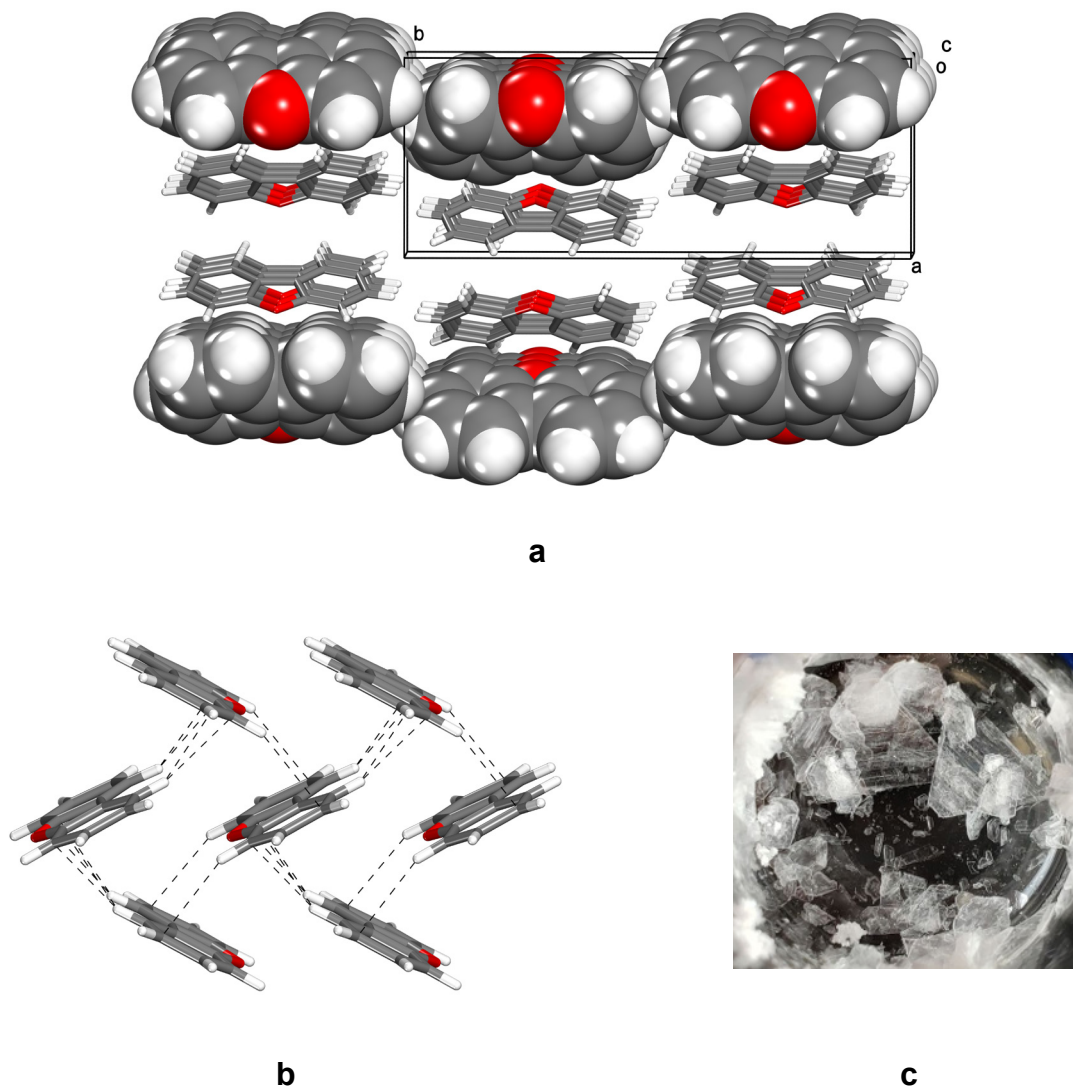


Figure 2.2 - Representation of the structure of orthorhombic $Pnma$ crystals of DBF,³² as viewed along the c -axis. (b) Molecules linked in the ac -plane by C–H $\cdots\pi$ interactions

(broken lines). (c) Optical micrograph showing an area of approximately $1 \times 1 \text{ cm}^2$ containing thin plates formed by DBF. In the structural images, selected molecules are shown in a space-filling representation, and atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and oxygen in red.

Tableau 2.2 – Quantitative Evaluations of the Similarity and Dissimilarity of Reported Structures of DBT, DBF, FLU, and CBZ

pair	CSD refcodes	Π^a	common molecules (in clusters of 30) ^b	RMSD ₃₀ (Å) ^b
DBT/DBF	DBZTHP01/DBZFUR02	0.0296	8	2.363
DBT/FLU	DBZTHP01/FLUREN02	0.0416	8	2.541
DBT/CBZ	DBZTHP01/CRBZOL11	0.0274	8	2.218
DBF/FLU	DBZFUR02/FLUREN02	0.0116	30	0.476
DBF/CBZ	DBZFUR02/CRBZOL11	0.0021	30	0.123
FLU/CBZ	FLUREN02/CRBZOL11	0.0138	30	0.387

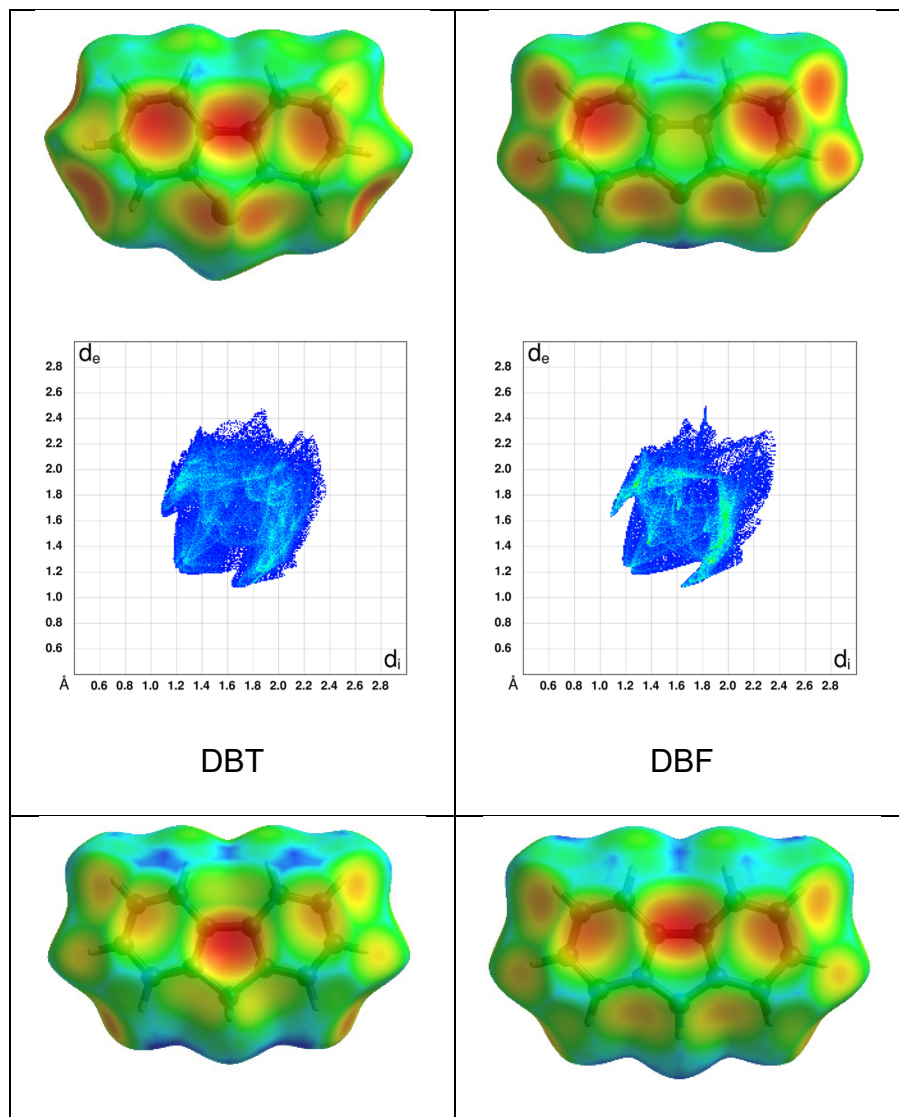
^aUnit-cell similarity index.⁵³ ^bAssessed using the Crystal Structure Similarity tool in the program Mercury.

No intermolecular contacts in any of the reported structures of DBT, DBF, FLU, and CBZ are much shorter than the sum of the van der Waals radii of the atoms involved, and typical herringbone packing is observed (Figures 1 and 2). The monoclinic $P2_1/n$ structure of crystals of DBT can be considered to be built from chains of molecules linked along the *b*-axis by C–H $\cdots\pi$ interactions

with H \cdots C distances ($d_{\text{H}\cdots\text{C}}$) of 2.820 and 2.888 Å (Figure 1b). The orthorhombic *Pnma* structure of crystals of DBF is formed from sheets of molecules joined in the *ac*-plane by C–H \cdots π interactions with values of $d_{\text{H}\cdots\text{C}}$ in the range 2.827–2.999 Å. The efficiency of packing in both structures is normal, as assessed by using PLATON to measure Kitaigorodskii coefficients (Table 1).⁵⁴ Crystallization of DBT from MeOH typically produced colorless needles (Figure 1c), whereas DBF, FLU, and CBZ crystallized under similar conditions as thin colorless plates (Figure 2c). Indexation of the crystals revealed that growth is fastest along the *b*-axis in the case of DBT and in the *ac*-plane in the cases of DBF, FLU, and CBZ. In all cases, growth is fastest in directions aligned with the formation of primary C–H \cdots π interactions.

To compare interactions in the monoclinic *P2₁/n* crystals of DBT with those in the orthorhombic *Pnma* crystals of DBF, FLU, and CBZ, we constructed Hirshfeld surfaces and related two-dimensional fingerprint plots (Figure 3).^{55,56} The Hirshfeld surface of a molecule in a crystal defines the origin of local electron density, typically by showing where the density derived from atoms in the molecule equals the density contributed by all other atoms in the structure. Colors on the surface can be varied according to parameters related to close intermolecular contacts, such as the distance from the surface to the nearest atomic nucleus in another molecule. Related fingerprint plots represent the relative number of points on Hirshfeld surfaces where distances to the nearest external atomic nucleus (d_e) and to the nearest internal atomic nucleus (d_i) have specific values. As the frequency of finding a particular coordinate (d_e , d_i) rises, the color at that point on the fingerprint plot can be varied. The surfaces and plots in Figure 3 show that the four compounds engage in similar types of interactions in the crystalline state, even though the molecular arrangement in crystals of DBT is different from the one favored by DBF, FLU, and CBZ. The fingerprint plots

confirm the special importance of C–H··· π interactions in the *Pnma* structures, as revealed by the relatively high frequency of points near $(d_i, d_e) \approx (1.9, 1.3)$ or $(d_i, d_e) \approx (1.3, 1.9)$.



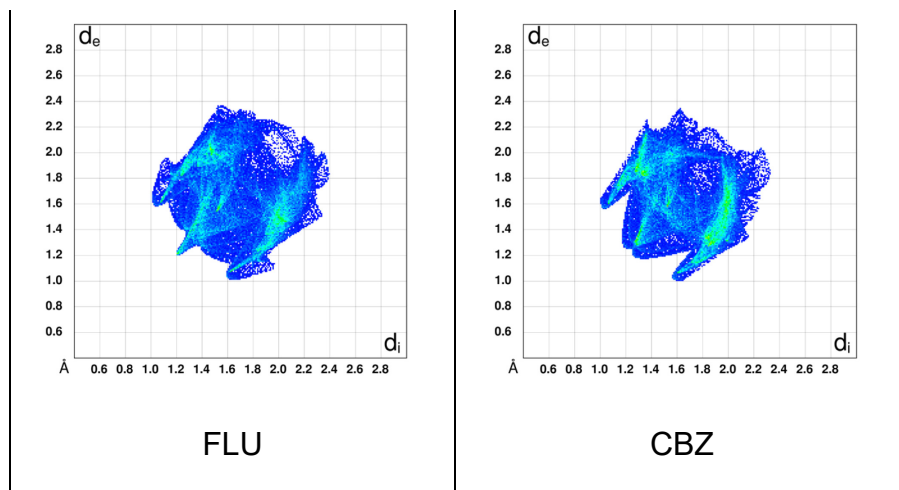


Figure 2.3 - Hirshfeld surfaces (upper images) and corresponding two-dimensional fingerprint plots (lower images) for molecules in monoclinic $P2_1/n$ crystals of DBT and orthorhombic $Pnma$ crystals of DBF, FLU, and CBZ. The Hirshfeld surfaces are colored according to the local value of d_e (distance from the surface to the nearest atomic nucleus in another molecule), and the colors range from cool (blue) to hot (red) as d_e decreases. The fingerprint plots show the frequency of finding points on the surface with particular values of d_e and d_i (distances to the nearest external and internal atomic nuclei). The colors at each point range from cool (blue) to hot (red) as the frequency increases.

Crystal Structure Prediction (CSP). The crystal-structure landscapes of the four compounds were mapped by CSP using quasi-random exploration of the energy surface,⁵⁷ as defined by an empirically parametrized force field and atom multipole electrostatics. The CSP calculations are described in detail in the Supporting Information, and the results are summarized in Figure 4 and Table 3.

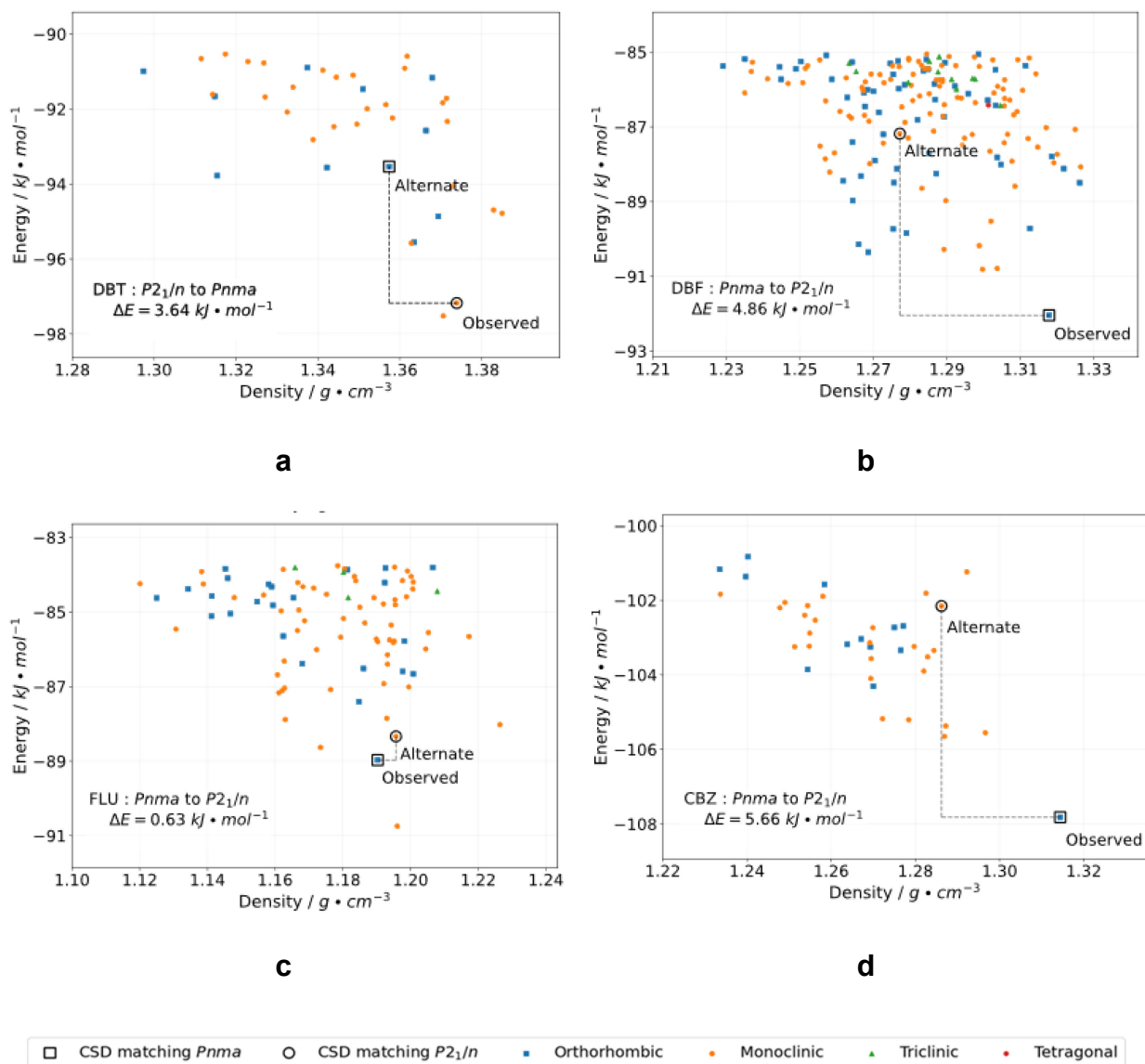


Figure 2.4 - Plots showing energies and densities in the low-energy regions of the predicted polymorphic landscapes of (a) DBT, (b) DBF, (c) FLU, and (d) CBZ. Each plotted point represents a predicted crystal structure, and the color and shape of the marker identify the crystal system according to the legend provided below the plots. On each plot, two points of special interest are enclosed in black circles or squares ($P2_1/n$ or $Pnma$ structures, respectively) and labeled as “observed” or “alternate.” These structures are highlighted because they match experimentally determined forms (“observed”) or

because they are unreported but isostructural with respect to the known crystal structure of one or more of the other three compounds (“alternate”).

Tableau 2.3 – Predicted Crystallographic Parameters for CSP-Generated Polymorphs that Match Experimental Data from the CSD, with Percent Deviations in Parentheses

compound	DBT	DBF	FLU	CBZ
CSD refcode	DBZTHP01	DBZFUR02	FLUREN02	CRBZOL11
CSP match ID	opt_DBZTHP-QR-14-14701-3	opt_DBZFUR-QR-19-11479-3	opt flu-QR-14-3324-3	opt cbz-QR-14-7423-3
crystal syst	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
space group	<i>P2₁/n</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>
<i>a</i> (Å)	8.779 (+2.7%)	7.966 (+6.0%)	8.914 (+6.6%)	8.042 (+5.3%)
<i>b</i> (Å)	5.796 (-2.7%)	19.056 (-0.2%)	18.886 (+0.8%)	19.159 (+0.8%)
<i>c</i> (Å)	17.540 (+3.2%)	5.584 (-3.3%)	5.510 (-2.3%)	5.484 (-3.4%)
α (deg)	90	90	90	90
β (deg)	93.59 (-0.9%)	90	90	90
γ (deg)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	890.794 (+3.2%)	847.723 (+2.3%)	927.509 (+4.6%)	844.936 (+2.5%)
ρ_{calc} (g · cm ⁻³)	1.3739	1.3178	1.1903	1.3144
RMSD ₃₀ (Å) ^a	0.276	0.265	0.319	0.263

^aRMSD in atomic positions in 30-molecule clusters taken from predicted and reported crystal structures, as calculated using the COMPACT algorithm.⁵⁸

Although all four compounds have similar molecular structures, the number of predicted low-energy forms varies markedly. For example, the landscape of DBT is relatively sparse (Figure 4a),

whereas that of DBF has many predicted structures (Figure 4b). These results show that small changes in molecular structure can not only alter crystal packing but can also have a large global impact on the features and complexity of the crystal energy landscape. CSP was able to reproduce the known crystal structure of each compound with deviations in unit-cell parameters less than 7% and with values of RMSD_{30} less than 0.32 Å (Table 3). As shown in Figure 4, the observed crystal structures are predicted to be either the global minimum-energy forms (DBF and CBZ) or the second-lowest structures (DBT and FLU, located 0.34 and 1.78 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ above the predicted global energy minima, respectively).

The results of the CSP studies validate the force field used for modeling, and they also provide a measure of the difference in energy between the two types of packing observed (*Pnma* and *P2₁/n*). For DBT, the calculations predict a polymorph isostructural to the known *Pnma* structures of DBF, FLU, and CBZ at a calculated energy of 3.64 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ above that of the observed *P2₁/n* structure. The difference in energy is within the range normally observed among polymorphs,⁵⁹ suggesting that the *Pnma* structure of DBT might be accessible. In addition, the predicted energy landscapes of DBF, FLU, and CBZ include *P2₁/n* polymorphs that are isostructural to the known form of DBT and have energies that lie at 4.86, 0.63, and 13.18 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectively, above those of their known *Pnma* forms.

Formation of Mixed Crystals of DBT and DBF. A 1938 report predating structural analyses of DBT and DBF concluded that the two compounds form a single mixed crystalline phase in all proportions.⁶⁰ However, a more recent calorimetric study indicated that the non-isostructural pairs DBT/DBF and DBT/FLU form mixed crystals with narrower ranges of compositions, whereas isostructural DBF and FLU are miscible in the solid state in all ratios.⁶¹ The findings of the

calorimetric study support the general conclusions of Kitaigorodskii and coworkers about the mixed crystallization of isostructural pairs. However, the calorimetric study also reveals surprises that underscore how poorly the phenomenon of mixed crystallization is understood in other cases. For example, the published solid-liquid phase diagram of DBT/DBF suggests that mixed crystals with the orthorhombic *Pnma* structure of DBF will be formed at any molar fraction of DBF (χ_{DBF}) in the approximate range $1.0 > \chi_{\text{DBF}} > 0.2$. This is noteworthy for two reasons: (1) The components are not known to crystallize isostructurally, yet they can coexist in a single crystalline phase in ratios varying continuously over a very wide range; and (2) the *Pnma* structure is retained throughout, even though molecules of DBF are replaced by a larger analogue that prefers an alternative packing in pure form.

To test the implications of the phase diagram, we crystallized DBT and DBF from solutions in MeOH containing ratios of the two components varying in the approximate range $1.0 > \chi_{\text{DBF}} > 0.2$, and we examined the resulting mixed crystals by multiple techniques. Table 4 summarizes data obtained by single-crystal X-ray diffraction. All crystals obtained in these experiments were thin plates, as observed in *Pnma* crystals of pure DBF. Compositions were determined by carefully refining the relative occupancy of atoms of oxygen and sulfur, while using similarity constraints on the atomic displacement parameters. The DBT:DBF ratios measured by X-ray diffraction in individual crystals matched those present in the initial solutions within approximately 10%. DBT was also observed to form binary mixed crystals with FLU and CBZ. Extensive studies of the structure and composition of these additional mixed crystals were not carried out, but results similar to those in Table 4 were obtained. For example, crystallization of a 1:1 mixture of DBT and FLU gave mixed *Pnma* crystals with a representative DBT:FLU ratio of 0.22:0.78, and crystallization of a 1:1 mixture of DBT and CBZ gave mixed *Pnma* crystals with a representative DBT:CBZ ratio

of 0.62:0.38. Deviations in composition from the nominal ratio of components in solution may reflect differences in solubility, as well as selective incorporation during the growth of crystals. Ternary mixed crystals containing DBT and two components selected from among its isostructural analogues DBF, FLU, and CBZ could also be grown. Further descriptions of mixed crystals other than those containing only DBT and DBF are provided in the Supporting Information.

Tableau 2.4 – Selected Crystallographic Data for Mixed Crystals of DBT and DBF

compound	DBT/DBF mixed crystals				
DBT:DBF ratio (crystal) ^a	0.23:0.77	0.46:0.54	0.59:0.41	0.73:0.27	0.79:0.21
DBT:DBF ratio (initial solution)	2:8	4:6	5:5	7:3	8:2
CSD refcode	2195728	2195719	2195725	2195727	2195723
crystal syst	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
space group	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>
<i>a</i> (Å)	7.6368(4)	7.7875(3)	7.8867(5)	7.9686(3)	8.0114(7)
<i>b</i> (Å)	18.9566(13)	18.9102(8)	18.8866(12)	18.8543(6)	18.8298(16)
<i>c</i> (Å)	5.7980(4)	5.8053(3)	5.8042(4)	5.8060(2)	5.8063(5)
α (deg)	90	90	90	90	90
β (deg)	90	90	90	90	90
γ (deg)	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	839.36(9)	854.91(7)	864.55(10)	872.31(5)	875.90(13)

<i>T</i> (K)	100	100	100	100	100
--------------	-----	-----	-----	-----	-----

^aAs determined by single-crystal X-ray diffraction

In selected cases, several mixed crystals of DBT and DBF were chosen at random from the same batch, examined by X-ray diffraction, and shown to have similar compositions. The compounds proved to be too volatile to allow the compositions of individual mixed crystals to be determined routinely by energy-dispersive X-ray spectroscopy. However, we found that characteristic differences in the Raman spectra of DBT and DBF, particularly in the region 200–1100 cm⁻¹,^{62–64} can be used to determine the local ratio of components in single mixed crystals. Particularly useful bands are those attributed to in-plane C–C–C bending near 701 cm⁻¹ (ν_{701}) for DBT (in pure *P2₁/n* crystals) and near 730 cm⁻¹ (ν_{730}) for DBF (in pure *Pnma* crystals). The relative intensity of these bands, as measured by Raman microspectroscopy, confirmed the accuracy of compositions determined by X-ray diffraction. Different crystals in each batch, as well as different positions in individual crystals, could be shown to have the same DBT:DBF ratios within about 10–30% (Table 5).

Tableau 2.5 – Composition of Individual Mixed Crystals of DBT and DBF as Analyzed by Raman Microscopy and ¹H NMR Spectroscopy

entry	initial DBT:DBF ratio in solution	local DBT:DBF ratios at 5 random positions (Raman) ^a					average ratio	overall DBT:DBF ratio (¹ H NMR) ^b
1	0.43	0.53	0.69	0.70	0.61	0.50	0.61	0.60
2	0.43	0.55	0.57	0.74	0.74	0.64	0.65	0.63
3	1.5	2.0	1.9	2.3	3.2	2.6	2.4	2.1
4	1.5	1.6	2.0	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6

^aAs assessed by Raman microscopy, using the relative intensities of bands at ν_{701} (DBT) and ν_{730} (DBF). ^bAs measured by dissolving the individual crystals analyzed by Raman microscopy and integrating peaks in the ¹H NMR spectra.

Further evidence of homogeneity was provided by mapping the surfaces of single mixed *Pnma* crystals of DBT and DBF, using Raman microscopy to measure the local ratio of the intensities of the ν_{701} and ν_{730} bands (Figure 5). In assessing the map, it is important to note that the nominal ratio of components is $\chi_{\text{DBT}} = 0.40$, and the entire black-to-white scale corresponds to variation only within the range $0.33 \leq \chi_{\text{DBT}} \leq 0.5$. The small variation suggests that stopping crystallization at various points would not alter the stoichiometry significantly. Further confirmation of composition was provided by taking crystals examined by Raman microscopy, dissolving them individually in CDCl₃, and analyzing the solutions by ¹H NMR spectroscopy (Table 5). Together, our results reveal that mixed *Pnma* crystals of DBT and DBF spanning a wide range of compositions grow with little discrimination of the components, despite the lack of established isostructurality. In contrast, *P2₁/n* single crystals derived from 9:1 mixtures of DBT:DBF in MeOH did not contain amounts of DBF that could be measured by using X-ray diffraction, Raman microscopy, or ¹H NMR spectroscopy. This suggests that the growth of *P2₁/n* crystals of DBT is more selective and can exclude molecules of DBF effectively, even though they are smaller.

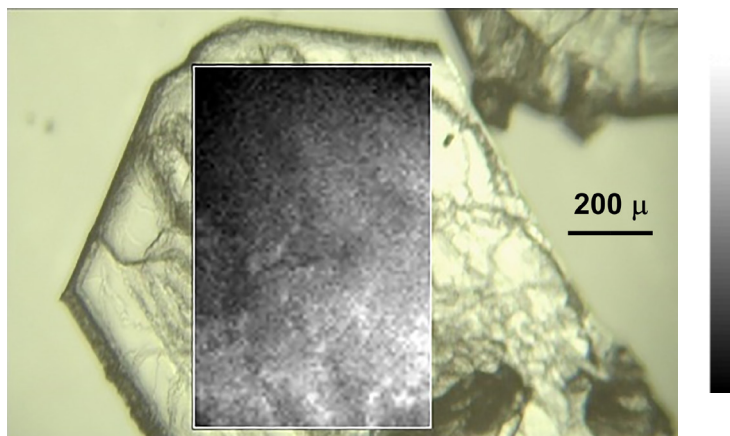


Figure 2.5 - Optical micrograph showing a mixed *Pnma* crystal grown from a solution in MeOH containing an initial DBT:DBF ratio of 2:3, with an overlaid compositional map of a rectangular part of the crystal obtained by Raman microscopy. Local composition was determined by measuring the relative intensities of characteristic Raman bands ($\nu 701$ for DBT and $\nu 730$ for DBF). The scale ranges from black to white as the local value of χ_{DBT} increases from 0.33 to 0.50.

Computational Modeling of Mixed Crystals. The behavior of DBT, DBF, and their analogues highlights the complexity of mixed crystallization and the underdeveloped potential of the phenomenon to produce new materials with tunable properties. The compounds confirm the feasibility of making mixed crystals with compositions and properties that change continuously over very wide ranges, even when the components do not favor isostructural crystallization. Such behavior is not unprecedented, but the governing principles are mysterious. To develop a deeper understanding of the phenomenon and to learn how to predict when it can occur, we used computational methods to estimate the energetic cost of substituting molecules of DBF in its normal *Pnma* structure with molecules of DBT across the full compositional range, from pure DBF to pure DBT. Similarly, we evaluated the corresponding cost of replacing molecules of DBT in its

preferred $P2_1/n$ structure with molecules of DBF. Calculations of this type have rarely been used in previous studies of mixed crystallization, but they have significant potential for assessing the feasibility of the phenomenon and the range of accessible compositions.^{65–70}

To create mixed-crystal models that allow sufficiently small increments in composition and that minimize artefacts, such as those arising from the effect of periodic boundary conditions on the random mixing of components, 32-molecule supercells based on the $Z = 4$ crystal structures of DBT and DBF were built. For each composition, randomly chosen molecules in the supercells of the host compound were replaced by isostructural imposters, with their atomic positions overlaid on those of the host as closely as possible. To probe the possible effect of placing imposters in alternative sites in the supercells, 40 distinct configurations were assayed for each composition, differing in which randomly selected molecules were replaced. Our study has focused on a small set of structurally related compounds that have been reported to crystallize in only two space groups, and one of them ($P2_1/n$) is a subgroup of the other ($Pnma$); nevertheless, the computational methodology we use to assess the feasibility of mixed crystallization is not limited to the study of compounds crystallizing in specific space groups. In the cases of DBT, DBF, and their analogues, replacing molecules in supercells was straightforward because the molecular shapes are closely similar. In applying the method to sets of molecules that are more dissimilar, we plan to add a step after molecular replacement, in which clashes between molecules are detected and relieved by approaches used in our CSP methods.⁵⁷ In such ways, the approach we have followed promises to be generally useful.

In total, 2640 DBT/DBF mixed-crystal supercells were constructed and energy-optimized, based on two packing arrangements (the normal $P2_1/n$ structure of DBT and the $Pnma$ structure of DBF),

40 sets of randomly swapped molecules, and 33 equally-spaced DBF:DBT ratios (1:0, 0.97:0.03, 0.94:0.06, 0.91:0.09, ... 0:1). Figure 6 summarizes the method employed, and a more detailed description is provided in the Supporting Information.

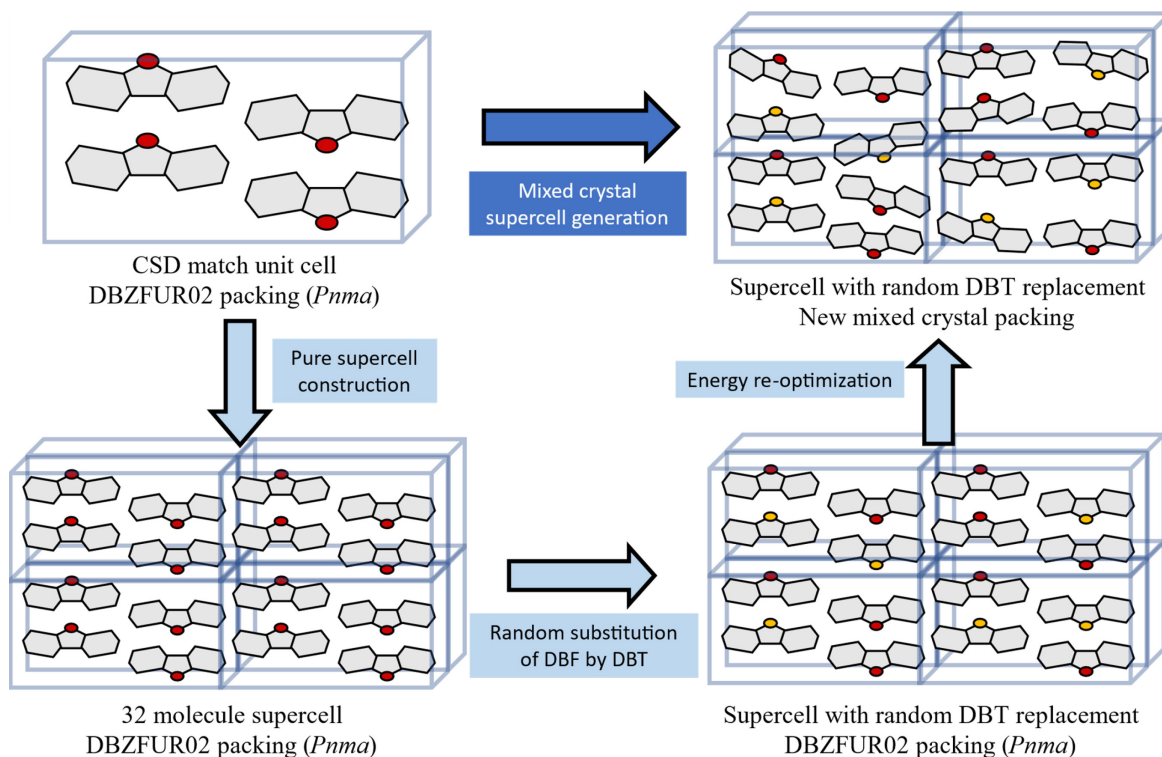


Figure 2.6 - Overview of method for generating and optimizing mixed-crystal supercells, as illustrated by partially replacing DBF with DBT in the normal *Pnma* packing of DBF.

The energies of mixed crystals of DBT and DBF calculated by this method are plotted as a function of χ_{DBT} in Figure 7. The lattice energy of the *Pnma* phase (green dots, Figure 7a) was found to change smoothly with composition, and the 40 configurations examined for each composition have essentially the same energy. When all molecules of DBF were replaced by DBT in the *Pnma* packing, optimization led to the isostructural form identified on the CSP landscape of DBT (Figure

4a), which is calculated to be $3.64 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ less stable than the known $P2_1/n$ form (CSD reference code DBZTHP01). The energy of the $Pnma$ mixed crystals was calculated to decrease by about $1.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ from pure DBF to pure DBT, due to the larger size of DBT and more significant dispersion interactions involving atoms of sulfur. The results are in agreement with the observed formation of $Pnma$ mixed crystals over a wide range of compositions, as well as with the high degree of compositional uniformity seen within batches of crystals and within individual crystals (Table 5 and Figure 5).

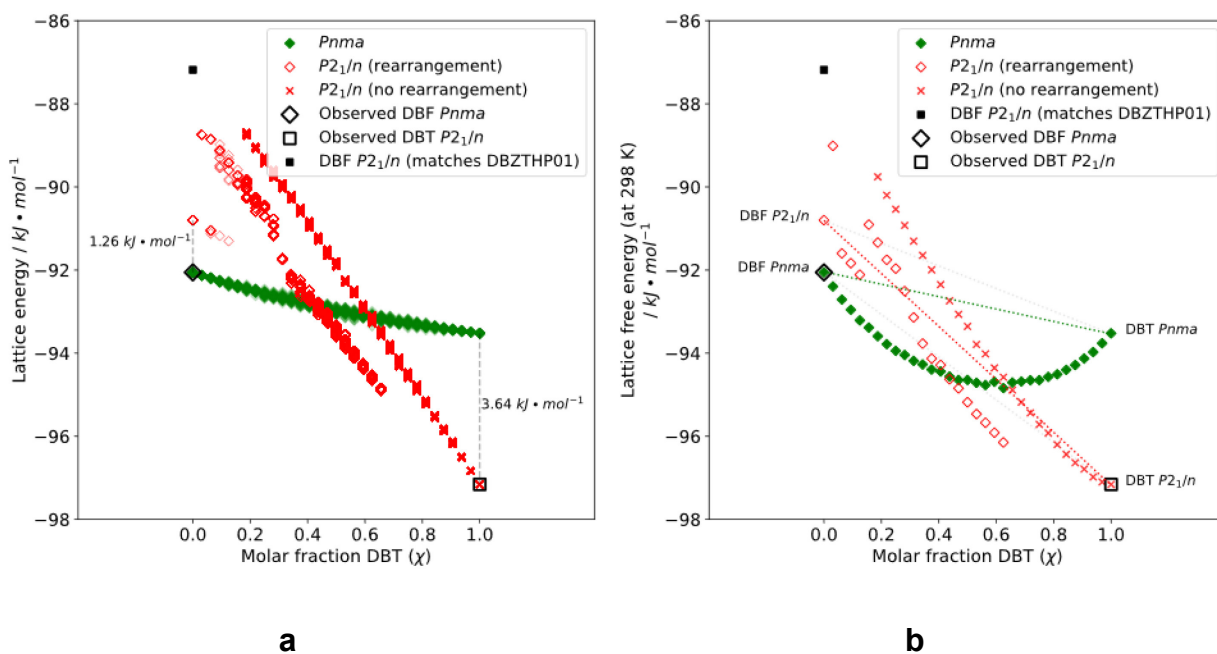


Figure 2.7 - Plots showing the relationship between χ_{DBT} and the lattice energies of mixed crystals of DBF and DBT, as calculated for structures in which DBF and DBT have been swapped in their normal $Pnma$ and $P2_1/n$ packing arrangements (green and red data points, respectively). Structures marked as “observed” (open black diamonds and squares) correspond to predicted structures that match the experimentally observed DBF and DBT structures taken from the CSD and used as the initial packing arrangements to construct mixed-crystal models. The

energy of the predicted DBF structure that is isostructural to $P2_1/n$ crystals of DBT is shown as a solid black square. Red crosses correspond to $P2_1/n$ mixed-crystal configurations that maintain the same molecular packing as in $P2_1/n$ crystals of pure DBT after minimization of the lattice energy. Open red diamonds denote $P2_1/n$ mixed-crystal configurations that undergo structural rearrangement during energy minimization. (b) Plots of the free energy of simulated mixed crystals of DBT and DBF as a function of χ_{DBT} at 298 K, with dashed lines corresponding to the composition-weighted energy of the pure unmixed components.

Mixed crystals with the $P2_1/n$ packing favored by DBT (red data points, Figure 7a) are predicted to show markedly different behavior. In particular, the calculated energy changes much more steeply with composition, giving a slope of energy vs χ_{DBT} about 7-fold higher in $P2_1/n$ crystals than in the $Pnma$ form. The significantly different energetic perturbation required to replace DBT by DBF may explain why $P2_1/n$ crystals of DBT exclude DBF. Another difference in behavior is that the energy of the $P2_1/n$ mixed-crystal models depends markedly on how imposter molecules of DBF are configured within the host crystal structure of DBT. As the DBT content decreases, the mixed-crystal configurations are predicted to give rise to two distinct energy pathways at molar fractions χ_{DBT} below 0.62. At this point, certain configurations (open red diamonds in Figure 7) undergo a structural rearrangement upon energy minimization, leading to an alternative mode of packing that is approximately $1.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ lower in energy. Configurations shown as red crosses in Figure 7 maintain the original packing of the $P2_1/n$ form of pure DBT. The configurations split again near $\chi_{\text{DBT}} = 0.2$, and when all molecules of DBT are replaced by DBF in the $P2_1/n$ form, the resulting optimized structure is no longer the closest match on the CSP landscape of DBF (indicated as a solid black square in Figure 7). Instead, the crystal is predicted to be transformed into an alternative $P2_1/n$ structure of lower energy and higher density, which corresponds to the form of second-lowest energy predicted in the CSP study of DBF ($1.26 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ above the known $Pnma$

structure, CSD reference code DBZFUR02). A comparison of these two $P2_1/n$ structures of DBF is shown in Figure S7 of the Supporting Information.

The structural transformation in the $P2_1/n$ mixed-crystal model was explored further using different supercells of the parent $P2_1/n$ structure of DBT, as shown in Figures S12-S14 of the Supporting Information. Although transformation to the denser structure was observed at high values of χ_{DBF} in all supercells, it occurred over a wider range of compositions when the supercell was expanded along the a -axis, but only at high values of χ_{DBF} in supercells expanded solely along b or c . These results, along with visualization of the energy-minimized mixed-crystal structures, indicate that transformations of hypothetical $P2_1/n$ mixed crystals are sensitive to ordering of the components along a , where the intermolecular interactions are dominated by edge-to-face contacts between aromatic rings.

Our approach is noteworthy because it shows how the feasibility of mixed crystallization can be assessed computationally. The calculations correctly predict that the normal $P2_1/n$ packing of DBT poorly tolerates the inclusion of DBF, whereas the normal $Pnma$ packing of DBF readily accommodates DBT. In addition, the calculations yield valuable insights that empirical approaches cannot readily provide. For example, optimal crystal packing and energy appear to depend significantly on how DBT and DBF are arranged in the $P2_1/n$ structure, which may prevent the formation of uniform mixed crystals. Moreover, our work establishes computationally that binary mixed crystals are not necessarily isostructural with respect to at least one of the two components. Such anomalies, which have been observed experimentally but not investigated extensively,⁷¹ highlight the complex behavior of mixed crystals and may help explain how they can serve as seeds for inducing crystallization of the components in ways that have not previously been observed.²⁸

Computational modeling of the type we have carried out is valuable because it can be used to predict whether two compounds will yield mixed crystals or will crystallize separately as pure phases, based on comparing the free energies of the alternative products. For the case of DBT and DBF, Figure 7b shows how the free energies of various forms depend on χ_{DBT} . The free energies of mixed crystals have been estimated by including configurational entropy, as determined by $S_{\text{config}} = -k_B \sum P_n \ln P_n$, where the sum is over all possible configurations, and the distribution of probabilities is estimated from the energies of the 40 sampled configurations at each composition. The free energy of *Pnma* mixed crystals proved to be lower than the weighted sum of the free energies of the pure components in their *Pnma* structures. In contrast, $P2_1/n$ mixed crystals are only marginally more stable than the pure individual $P2_1/n$ phases over a small compositional range at high χ_{DBT} , unless rearrangement to the alternative lower-energy $P2_1/n$ packing is allowed. Compared with the weighted sum of the free energies of pure DBT (in its normal $P2_1/n$ phase) and pure DBF (in its normal *Pnma* phase), the free energy of *Pnma* mixed crystals is predicted to be lower in the range $0 < \chi_{\text{DBT}} < 0.52$. The computational model does not predict that *Pnma* mixed crystals should also form at even higher values of χ_{DBT} , as observed experimentally. This small discrepancy may be due to limitations of the force field used or to neglect of further effects, such as vibrational contributions to the entropy.

Behavior of Mixed Crystals of DBT and DBF. When isostructural pairs form mixed crystals, the unit-cell parameters often vary linearly as the ratio of the components changes. This relationship, which is known as Vegard's law,⁷²⁻⁷⁴ is not necessarily obeyed by mixed crystals of non-isostructural pairs, and few Vegard-like relationships of this type have been documented.⁵⁰ Mixed

crystals of DBT and DBF show this behavior, and a plot of the unit-cell volume as a function of χ_{DBT} is shown in Figure 8. Remarkably, an excellent linear fit is obtained, even though the components do not prefer to crystallize isostructurally, and the lattice must accommodate increasing amounts of a larger molecule. Close examination of Table 4 shows that as χ_{DBT} increases, the unit-cell parameter c remains essentially constant, b becomes slightly smaller, and a increases markedly. This leads to a distinctly anisotropic expansion of the unit cell, possibly because the closest O \cdots O separations in *Pnma* crystals of DBF are much shorter along the a -axis (3.766 Å) than along the b -axis (9.976 Å) or the c -axis (5.774 Å). The increasing unit-cell volume of *Pnma* mixed crystals that we observe in our computational model as DBF is replaced by DBT follows a linear relationship close to that of the experimental results (Figure 8). The mixed-crystal models also reproduce the anisotropy of this expansion (Figure S10 in the Supporting Information), with most expansion occurring along a , very slight expansion along c , and non-linear behavior of the b parameter, which contracts with increasing χ_{DBT} up to about 0.4, after which it becomes larger.

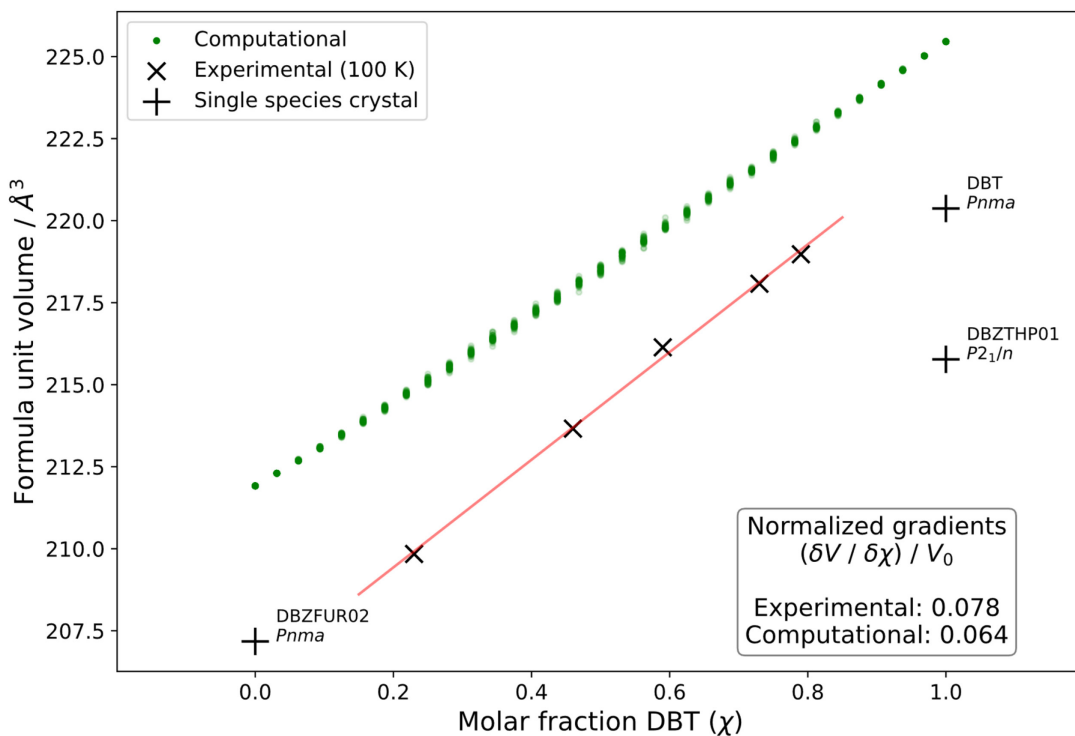
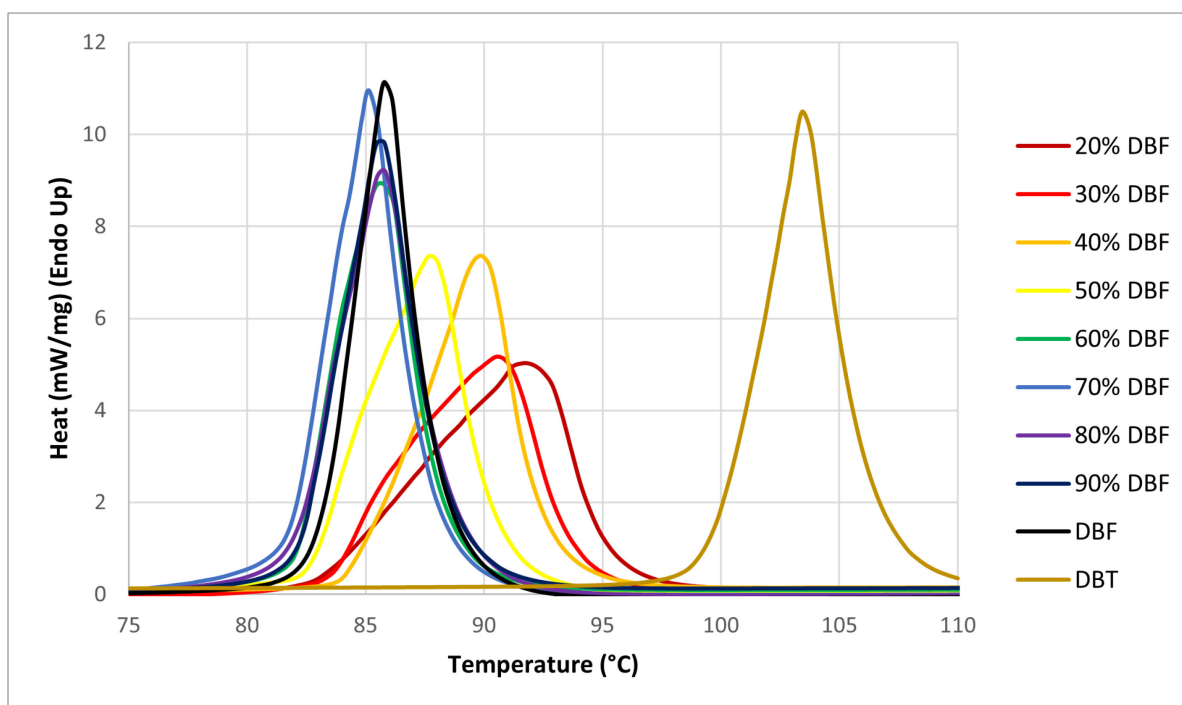


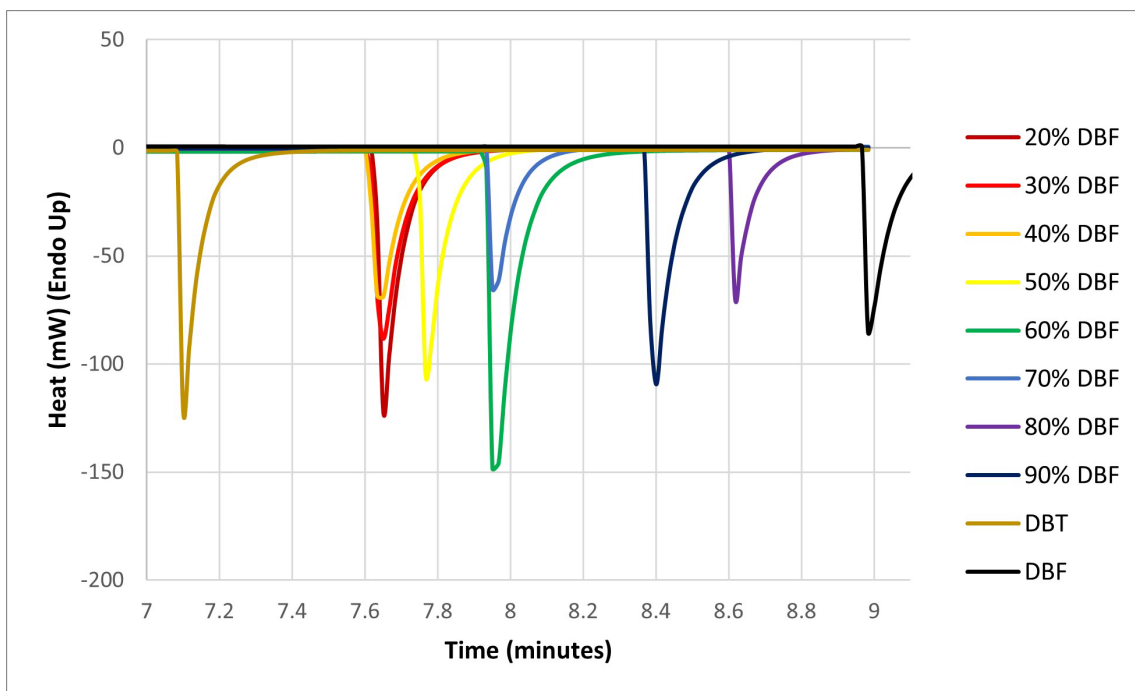
Figure 2.8 - Plots of the formula unit volume of $Pnma$ mixed crystals of DBT and DBF as a function of χ_{DBT} . Experimental data points (\times) were obtained by single-crystal X-ray diffraction at 100 K (Table 4). Computational results (green dots) exhibit a similar volume increase in simulated $Pnma$ mixed crystals. The plot also includes reported values of formula unit volume (+) for $P2_1/n$ crystals of pure DBT at 100 K and for $Pnma$ crystals of pure DBF at 169 K.^{32,47}

Analyses of $Pnma$ mixed crystals of DBT and DBF by differential scanning calorimetry are shown in Figure 9, with related data for $P2_1/n$ crystals of pure DBT and $Pnma$ crystals of pure DBF added for comparison. In mixed crystals containing mostly DBF, small amounts of DBT slightly depress the onset temperature of melting (Figure 9a), and samples with relatively large amounts of DBT show broadened endotherms at temperatures between the melting points of pure DBT and DBF.

As expected, the thermal behavior of the mixed crystals is unlike that of physical mixtures of the components, which show distinct melting events. Scans obtained by cooling the melts showed sharp exotherms corresponding to recrystallization (Figure 9b). In all cases, the mixed melts crystallized at lower degrees of supercooling than required for pure DBF, suggesting that adding DBT facilitates crystallization. When various regions in recrystallized mixed melts were examined by Raman microspectroscopy, no major variations in the concentrations of the components were observed, so crystallizations from melts and solutions both occur with little discrimination of DBT and DBF.



a



b

Figure 2.9 - Analyses of *Pnma* mixed crystals of DBT and DBF by differential scanning calorimetry, with related data for $P2_1/n$ crystals of pure DBT and *Pnma* crystals of pure DBF added for comparison. (a) Melting endotherms as a function of composition. (b) Recrystallization exotherms as a function of composition. The colors of the scans identify the compositions according to the legends. In Figure 9a, heat flow is plotted as a function of temperature, which was increased at a rate of 10 °C/min. Data in Figure 9b are shown as a function of time to avoid distortions caused by self-heating of samples during crystallization. At the start of the experiment ($t = 0$), the temperature was 30 °C. After a hold of 1 min, the temperature was raised to 110 °C at a rate of 20 °C/min, then cooled back to 30 °C at the same rate.

Mixed Crystallization, Heteroseeding, and the Discovery of New Polymorphs. The feasibility of obtaining *Pnma* mixed crystals with high values of χ_{DBT} , as demonstrated both experimentally and computationally, compelled us to try to make the *Pnma* polymorph of pure DBT. As shown in

Figure 4a, this potential new form appears on the predicted polymorphic landscape of DBT. However, we expected preparation and characterization to be challenging, because the *Pnma* form had not been reported previously, despite extensive structural studies of DBT spanning decades. Moreover, the form is calculated to be significantly less stable ($3.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) than the known $P2_1/n$ polymorph.

Current methods for predicting polymorphic landscapes based on calculated lattice energies overestimate the number of accessible crystalline forms.^{75–78} Certain predicted low-energy polymorphs may not be isolable and characterizable, but other forms on the landscape can presumably exist as metastable species, once conditions suitable for their formation are discovered. At present, the ability to predict possible forms has outstripped the capacity to make them, and there is no generally effective way to target a potential new form on a calculated polymorphic landscape and to devise a procedure for making it selectively. A promising strategy, which can be described as templated heteroseeding, begins by matching the targeted form with a closely related known structure on the polymorphic landscape of an analogous compound.^{79–83} Crystals of the known structure can then be used as heteroseeds in attempts to induce formation of the targeted polymorph. Alternatively, mixed crystals containing the targeted compound and structural analogues can also be tested as seeds.

Many attempts to induce crystallization of the putative *Pnma* polymorph of pure DBT by templation were unsuccessful. For example, when *Pnma* crystals of pure DBF or mixed *Pnma* crystals containing DBT and DBF in various ratios were used to seed the crystallization of supersaturated solutions or supercooled melts of DBT, the missing *Pnma* polymorph was not observed. Eventually, we tested sublimation of DBT onto the surfaces of *Pnma* crystals of pure

DBF, FLU, or CBZ, as well as onto the surfaces of *Pnma* mixed crystals of these compounds containing various amounts of DBT.⁸⁴ To carry out these experiments, a seed crystal was lodged in the tip of a disposable glass pipet, and the pipet was connected to an aspirator so that vapors of DBT produced by heating the compound at atmospheric pressure could be drawn over the surface of the seed. In all cases, regardless of the composition of the *Pnma* seed, we observed the growth of very delicate thin plates on the seeds, whereas needles formed on the cool surface of the pipet itself (Figure 10).

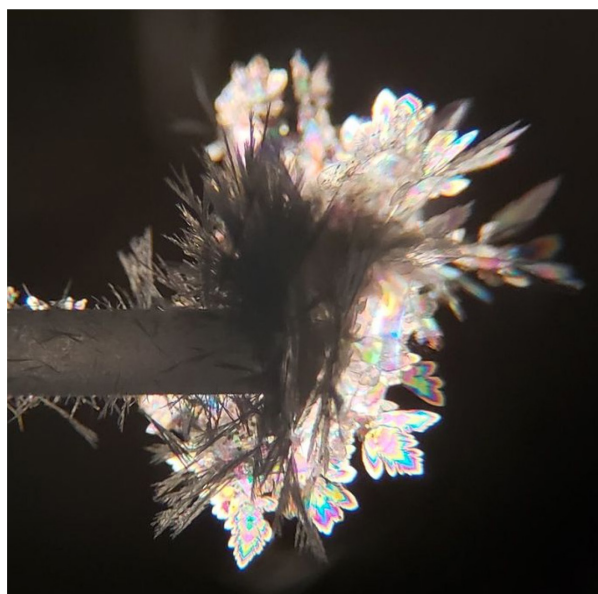


Figure 2.10 - Sublimed crystals of pure DBT imaged by optical microscopy under polarized light. The thin plates correspond to the metastable *Pnma* polymorph and the needles to the previously reported $P2_1/n$ form.

As suggested by the distinctive morphologies of the two types of crystals, the needles proved to correspond to the known $P2_1/n$ form of DBT, and the thin plates were found to be crystals of the

elusive *Pnma* polymorph. Sublimation in the absence of seeds yielded only the known $P2_1/n$ form. Structural analysis of the thin plates by single-crystal X-ray diffraction is summarized in Table 1, and quantitative comparisons of the new structure with those of the predicted form and the reported *Pnma* structures of DBF, FLU, and CBZ are provided in the Supporting Information. *Pnma* crystals of pure DBT are less dense than those of the $P2_1/n$ polymorph and appear to be less stable at all temperatures between 25 °C and the melting point. Because preparing and handling the new *Pnma* form of pure DBT were difficult, we were not able to characterize it by differential scanning calorimetry.

Successful generation of the new metastable *Pnma* form of DBT by templated heteroseeding encouraged us to attempt to make the unknown $P2_1/n$ forms of DBF, FLU, and CBZ by similar methods, using $P2_1/n$ crystals of DBT as seeds. In fact, crystallization of DBF, FLU, and CBZ could be induced by condensing their vapors onto the surface of crystals of DBT, but only the known *Pnma* forms were produced. Templated heteroseeding is a promising way to create new solid forms; however, our observations suggest that its effectiveness may be correlated with the ability of the compound of interest to form mixed crystals with the component of the seeds. If so, the likelihood of successful heteroseeding can be assessed by the computational approach we have used.

Conclusions

In mixed crystallization, variable ratios of structurally analogous components can occupy sites in the lattice at random. The phenomenon remains poorly explored, even though it creates significant problems and opportunities. For example, it compromises the utility of crystallization as a general method of purification; at the same time, however, mixed crystals are valuable because their properties can be adjusted in increments, simply by altering the composition. For these reasons and others, it is important to develop a better understanding of when different compounds can form mixed crystals, what ratios of components can be accommodated, and how mixed crystals can be put to use. When closely similar compounds crystallize isostructurally, mixed crystals can typically be formed in all proportions. However, when compounds are not known to crystallize isostructurally, the feasibility of mixed crystallization and the range of accessible compositions are not governed by simple rules.

To begin to develop clear guidelines, we have used single-crystal X-ray diffraction, computational methods, and other approaches to study mixed crystallizations within a set of four structural analogues: DBT, DBF, CBZ, and FLU. The normal *Pnma* structures of DBF, CBZ, and FLU can accommodate large amounts of DBT, whereas the preferred $P2_1/n$ structure of DBT excludes significant amounts of the other compounds. Our computational modeling, in which we evaluate the energies of supercells created from the reported *Pnma* and $P2_1/n$ structures by randomly swapping the components, shows that the complex behavior of mixed crystals can be predicted successfully. For the DBT:DBF system, our computational studies show that the free energy of the observed *Pnma* mixed crystals varies smoothly with composition and is insensitive to how molecules of DBT and DBF are placed within the supercell. In contrast, the calculated free energy

of the unobserved $P2_1/n$ mixed crystals changes much more steeply with composition, and rearrangement to different structures can occur, depending on how the components are arranged in the supercell. Our approach thereby allows host structures that accommodate the formation of mixed crystals to be distinguished from those that do not, provides a way to compare the free energies of alternative mixed crystals, and reveals how the free energies of mixed crystals differ from those of the pure components. In such ways, our method provides access to a detailed understanding of mixed crystallization, when adequate numbers of supercell configurations are sampled.

Further studies of this type, in which experimental and computational methods are used in tandem, can be expected to clarify the rules governing mixed crystallization, despite the complexity of the phenomenon. New understanding arising from this work promises to lead to the creation of useful mixed crystals with compositions and properties that vary continuously over wide ranges, even when the individual components do not prefer to crystallize isostructurally.

Experimental Section

DBT, DBF, FLU, and CBZ were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Raman spectra were recorded by using a Renishaw inVia Reflex spectrometer, with light from a 785 nm 200 mW laser passing through an 1800 l/mm grating. Data were acquired by using a 5× objective lens with a numerical aperture of 0.12, a 50 μm monochromator slit, and a 25 μm confocal slit, resulting in a spot size of about 15 μm. The exposure time was 1 sec, and the spectral range used was 440–1110 cm^{-1} , with a nominal spectral resolution of 1 cm^{-1} per pixel.

Calibration was done with a Si reference sample. Raman mapping experiments were carried out in a similar way. Individual measurements were spaced 10 μm apart in a rectangular grid spanning $640 \times 980 \mu\text{m}^2$, giving a total of 6435 spectra. WiRE 5.2 software was used to remove the effect of cosmic rays and to filter noise. Integration of signals in the ranges $690\text{--}720 \text{ cm}^{-1}$ and $730\text{--}760 \text{ cm}^{-1}$ was carried out to quantify the relative amounts of DBT and DBF, respectively. The resulting map represents the ratio of these integrated peaks (DBT/DBF) at each position. Differential scanning calorimetry was performed by using a PerkinElmer DSC 6000 calorimeter with manually crimped Al pans containing samples weighing approximately 3 mg.

Preparation of Pure and Mixed Crystals of DBT, DBF, FLU, and CBZ. The pure compound or a mixture with a defined ratio of components was dissolved in boiling MeOH (about 5 mL per gram of solid), and the solution was allowed to cool slowly to $25 \text{ }^\circ\text{C}$. The vessel was sealed with Al foil, a small hole was made in the foil, and crystallization was induced by letting solvent evaporate slowly during a week.

Preparation of *Pnma* Crystals of DBT by Sublimation. DBT (about 10 mg) was placed in a vial and warmed near its melting point. A *Pnma* seed crystal (pure DBF, pure FLU, pure CBZ, or mixtures of DBT and DBF) was lodged in the tip of a glass pipet. The pipet was placed above the warmed sample of DBT and connected to gentle aspiration to draw vapors over the seed. After a few minutes of sublimation, the pipet was withdrawn, and *Pnma* crystals of pure DBT could be collected from the tip.

Notes. The authors have no competing financial interests to declare.

Supporting Information Available: Additional crystallographic information (including thermal atomic displacement parameter plots) and a detailed description of computational modeling. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Accession Codes: CCDC 2195719–2195728 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

Acknowledgments. Financial support from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada (RGPIN-2019-05469) is gratefully acknowledged. In addition, J. D. W. thanks the Canada Foundation for Innovation (Project 30910), the Canada Research Chairs Program, and the Université de Montréal for their generous support. We are grateful to Dr. Daniel Chartrand, Éric Dionne, Dr. Samir Elouatik, and Dr. Nicolas Macia for providing technical assistance in the areas of powder X-ray diffraction, Raman spectroscopy, and differential scanning calorimetry. We also acknowledge use of the IRIDIS High Performance Computing Facility and associated support services at the University of Southampton.

References

1. Schoen, H. M.; Grove, C. S., Jr.; Palermo, J. A. The Early History of Crystallization. *J. Chem. Ed.* **1956**, *33*, 373–375.
2. Urwin, S. J.; Levilain, G.; Marziano, I.; Merritt, J. M.; Houson, I.; Ter Horst, J. H. A Structured Approach To Cope with Impurities during Industrial Crystallization Development. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1443–1456.
3. Iuzzolino, L. Survey of Crystallographic Data and Thermodynamic Stabilities of Pharmaceutical Solvates: A Step toward Predicting the Formation of Drug Solvent Adducts. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*, 4362–4371.
4. Werner, J. E.; Swift, J. A. Organic Solvates in the Cambridge Structural Database. *CrystEngComm* **2021**, *23*, 1555–1565.
5. Boothroyd, S.; Kerridge, A.; Broo, A.; Buttar, D.; Anwar, J. Why Do Some Molecules Form Hydrates or Solvates? *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 1903–1908.
6. Healy, A. M.; Worku, Z. A.; Kumar, D.; Madi, A. M. Pharmaceutical Solvates, Hydrates and Amorphous Forms: A Special Emphasis on Cocrystals. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2017**, *117*, 25–46.
7. Wong, S. N.; Chen, Y. C. S.; Xuan, B.; Sun, C. C.; Chow, S. F. Cocrystal Engineering of Pharmaceutical Solids: Therapeutic Potential and Challenges. *CrystEngComm* **2021**, *23*, 7005–7038.
8. Karimi-Jafari, M.; Padrela, L.; Walker, G. M.; Croker, D. M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6370–6387.
9. 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.* **2014**, *50*, 906–923.

10. Barbour, L. J.; Das, D.; Jacobs, T.; Lloyd, G. O.; Smith, V. J. Concepts and Nomenclature in Chemical Crystallography. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Steed, J. W., Gale, P. A., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2012; pp 2869–2904.
11. Boyle, R. The Origins of Forms and Qualities. In *The Works of Robert Boyle*; Hunter, M., Davis, E. B., Eds.; Pickering & Chatto: London, 1999; Vol 5, p 417.
12. Shtukenberg, A. G.; Lee, S. S.; Kahr, B.; Ward, M. D. Manipulating Crystallization with Molecular Additives. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2014**, *5*, 77–96.
13. Weissbuch, I.; Popovitz-Biro, R.; Lahav, M.; Leiserowitz, L. Understanding and Control of Nucleation, Growth, Habit, Dissolution and Structure of Two- and Three-Dimensional Crystals Using 'Tailor-Made' Auxiliaries. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1995**, *51*, 115–148.
14. Kitaigorodsky, A. I. *Mixed Crystals*; Springer-Verlag: Berlin, 1984.
15. Bruni, G. Solid Solutions. *Chem. Rev.* **1925**, *1*, 345–375.
16. Fourmigué, M. Solid-Solution (Alloying) Strategies in Crystalline Molecular Conductors. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 10557–10572.
17. Thomas, S. P.; Thomas, R.; Grønbech, T. B. E.; Bondesgaard, M.; Mamakhel, A. H.; Birkedal, V.; Iversen, B. B. Bandgap Tuning in Molecular Alloy Crystals Formed by Weak Chalcogen Interactions. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 3059–3065.
18. Seera, R.; Cherukuvada, S.; Guru Row, T. N. Evolution of Cocrystals from Solid Solutions in Benzoic Acid–Mono/poly-fluorobenzoic Acid Combinations. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*, 4607–4618.
19. Mazzeo, P. P.; Carraro, C.; Arns, A.; Pelagatti, P.; Bacchi, A. Diversity through Similarity: A World of Polymorphs, Solid Solutions, and Cocrystals in a Vial of 4,4'-Diazopyridine. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 636–644.
20. Corpinot, M. K.; Bučar, D.-K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 1426–1453.

21. Lusi, M. Engineering Crystal Properties through Solid Solutions. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 3704–3712.
22. 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.* **2018**, *18*, 855–863.
23. 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* **2017**, *19*, 653–660.
24. Schur, E.; Nauha, E.; Lusi, M.; Bernstein, J. Kitaigorodsky Revisited: Polymorphism and Mixed Crystals of Acridine/Phenazine. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1735–1742.
25. 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.* **2015**, *15*, 4098–4103.
26. 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. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1508–1515.
27. Oliveira, M. A., Peterson, M. L.; Klein, D. Continuously Substituted Solid Solutions of Organic Co-Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4487–4493.
28. Lévesque, A.; Maris, T.; Wuest, J. D. ROY Reclaims Its Crown: New Ways to Increase Polymorphic Diversity. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11873–11883.
29. Saršūns, K.; Bērziņš, A.; Rekis, T. Solid Solutions in the Xanthone–Thioxanthone Binary System: How Well Are Similar Molecules Discriminated in the Solid State? *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 7997–8004.
30. Omondi, B.; Lemmerer, A.; Fernandes, M. A.; Levendis, D. C.; Layh, M. Formation of Isostructural Solid Solutions in 2,6-Disubstituted *N*-Phenylformamides and *N*-Phenylthioamides. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2014**, *70*, 106–114.

31. Fitzgerald, L. J.; Gallucci, J. C.; Gerkin, R. E. Structure of Dibenzofuran-*d*₈, C₁₂D₈O, at 173 K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 398–400.
32. Reppart, W. J.; Gallucci, J. C.; Lundstedt, A. P.; Gerkin, R. E. Order and Disorder in the Structure of Dibenzofuran, C₁₂H₈O. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1572–1576.
33. Banerjee, A. The Crystal and Molecular Structure of Dibenzofuran. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1973**, *29*, 2070–2074.
34. Dideberg, O.; Dupont, L.; André, J. M. The Crystal Structure of Dibenzofuran. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1972**, *28*, 1002–1007.
35. Gerkin, R. E.; Lundstedt, A. P.; Reppart, W. J. Structure of Fluorene, C₁₃H₁₀, at 159 K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1892–1894.
36. Belsky, V. K.; Zavodnik, V. E.; Yozzhennikov, V. M. Fluorene, C₁₃H₁₀. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1210–1211.
37. Burns, D. M.; Iball, J. The Crystal and Molecular Structure of Fluorene. *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.* **1955**, *227*, 200–214.
38. Chen, C.; Chi, Z.; Chong, K. C.; Batsanov, A. S.; Yang, Z.; Mao, Z.; Yang, Z.; Liu, B. Carbazole Isomers Induce Ultralong Organic Phosphorescence. *Nat. Mater.* **2021**, *20*, 175–180.
39. Yan, Q.; Gin, E.; Wasinska-Kalwa, M.; Banwell, M. G.; Carr, P. D. A Palladium-Catalyzed Ullmann Cross-Coupling/Reductive Cyclization Route to the Carbazole Natural Products 3-Methyl-9*H*-carbazole, Glycoborine, Glycozoline, Clauszoline K, Mukonine, and Karapinchamine A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4148–4159.
40. Gajda, K.; Zarychta, B.; Kopka, K.; Daszkiewicz, Z.; Ejsmont, K. Substituent Effects in Nitro Derivatives of Carbazoles Investigated by Comparison of Low-Temperature Crystallographic Studies with Density Functional Theory (DFT) Calculations. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2014**, *70*, 987–991.

41. Gerkin, R. E.; Reppart, W. J. The Structure of Carbazole at 168 K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1986**, *42*, 480–482.
42. Bel'skii, V. K. Structure of Carbazole. *Kristallografiya* **1985**, *30*, 193–194.
43. Clarke, P. T.; Spink, J. M. Crystallographic Data for Carbazole, Indole and Phenanthrene. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1969**, *25*, 162.
44. Kurahashi, M.; Fukuyo, M.; Shimada, A.; Furusaki, A.; Nitta, I. The Crystal and Molecular Structure of Carbazole. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2174–2179.
45. Lahiri, B. N. Report on the Structure of Carbazole, C₁₂H₉N. *Z. Kristallogr. Krist.* **1968**, *127*, 456–460.
46. Nambu, Y.; Yoshitake, Y.; Yanagi, S.; Mineyama, K.; Tsurui, K.; Kuwata, S.; Takata, T.; Nishikubo, T.; Ishikawa, K. Dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*d*]thiophenes as High Refractive Index Materials Exploiting the Potential Characteristics of "Dynamic Thiahelicenes." *J. Mater. Chem. C* **2021**, DOI: 10.1039/d1tc03685h.
47. Yamazaki, D.; Nishinaga, T.; Komatsu, K. Radical Cation of Dibenzothiophene Fully Annelated with Bicyclo[2.2.2]octene Units: X-ray Crystal Structure and Electronic Properties. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4179–4182.
48. Schaffrin, R. M.; Trotter, J. Structure of Dibenzothiophen. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1561–1565.
49. Bilen, C. S.; Harrison, N.; Morantz, D. J. Unusual Room Temperature Afterglow in Some Crystalline Organic Compounds. *Nature* **1978**, *271*, 235–237.
50. Heskia, A.; Maris, T.; Wuest, J. D. Foiling Normal Patterns of Crystallization by Design. Polymorphism of Phosphangulene Chalcogenides. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 5390–5406.
51. Corpinot, M. K.; Guo, R.; Tocher, D. A.; Buanz, A. B. M.; Gaisford, S.; Price, S. L.; Bučar, D.-K. Are Oxygen and Sulfur Atoms Structurally Equivalent in Organic Crystals? *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 827–833.
52. Shemchuk, O.; Braga, D.; Grepioni, F. Alloying Barbituric and Thiobarbituric Acids: From Solid Solutions to a Highly Stable Keto Co-Crystal Form. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11815–11818.

53. Kálmán, A.; Párkányi, L.; Argay, G. Classification of the Isostructurality of Organic Molecules in the Crystalline State. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1993**, *49*, 1039–1049.
54. Spek, A. Structure Validation in Chemical Crystallography. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148 – 155.
55. Hirshfeld surfaces and two-dimensional fingerprint plots were generated by using CrystalExplorer17. Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystalExplorer17*; University of Western Australia, 2017.
56. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2004**, *60*, 627–668.
57. Case, D. H.; Campbell, J. E.; Bygrave, P. J.; Day, G.M. Convergence Properties of Crystal Structure Prediction by Quasi-Random Sampling. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 910–924.
58. Chisholm, J. A.; Motherwell, S. COMPACK: A Program for Identifying Structure Similarity Using Distances. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 228 – 231.
59. Nyman, J.; Day, G. M. Static and Lattice Vibrational Energy Differences Between Polymorphs. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 5154 – 5165.
60. Cullinane, N. M.; Plummer, C. A. J. Isomorphous Relationships of Some Analogous Organic Derivatives of Oxygen, Sulphur, and Selenium. *J. Chem. Soc.* **1938**, 63–67.
61. Sediawan, W. B.; Gupta, S.; McLaughlin, E. Solid-Liquid Phase Diagrams of Binary Aromatic Hydrocarbon Mixtures from Calorimetric Studies. *J. Chem. Eng. Data* **1989**, *34*, 223–226.
62. Frank, O.; Jehlička, J.; Edwards, H. G. M. Raman Spectroscopy as Tool for the Characterization of Thio-Polyaromatic Hydrocarbons in Organic Minerals. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2007**, *68*, 1065–1069.

63. Buntinx, G.; Poizat, O. Time-Resolved Resonance Raman Spectroscopy of Photochemical Reactive Intermediates: Radical Cation of Fluorene and Triplet State of Fluorene, Dibenzofuran and Dibenzothiophen. *Laser Chem.* **1990**, *10*, 333–347.
64. Bree, A.; Zwarich, R. The Vibrations of Dibenzothiophene. *Spectrochim. Acta A Mol. Spectrosc.* **1971**, *27*, 599–620.
65. Kras, W.; Carletta, A.; Montis, R.; Sullivan, R. A.; Cruz-Cabeza, A. J. Switching Polymorph Stabilities with Impurities Provides a Thermodynamic Route to Benzamide Form III. *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 38.
66. Saršūns, K.; Bērziņš, A. Prediction of Solid Solution Formation Among Chemically Similar Molecules Using Calculation of Lattice and Intermolecular Interaction Energy. *Key Eng. Mater.* **2020**, *850*, 54–59.
67. Zhang, Z.; Zhou, L.; Xie, C.; Zhang, M.; Hou, B.; Hao, H.; Zhou, L.; Bao, Y.; Wang, Z.; Yin, Q. Binary Solid Solutions of Anthracene and Carbazole: Thermal Properties, Structure and Crystallization Kinetics. *J. Mol. Liq.* **2020**, *309*, 112646.
68. Mukuta, T.; Lee, A. Y.; Kawakami, T.; Myerson, A. S. Influence of Impurities on the Solution-Mediated Phase Transformation of an Active Pharmaceutical Ingredient. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1429–1436.
69. Gervais, C.; Wüst, T.; Hulliger, J. Influence of Solid Solution Formation on Polarity: Molecular Modeling Investigation of the System 4-Chloro-4'-nitrostilbene/4,4'-Dinitrostilbene. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 12582–12589.
70. Gervais, C.; Grimbergen, R. F. P.; Markovits, I.; Ariaans, G. J. A.; Kaptein, B.; Bruggink, A.; Broxterman, Q. B. Prediction of Solid Solution Formation in a Family of Diastereomeric Salts. A Molecular Modeling Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 655–662.
71. Chakraborty, S.; Joseph, S.; Desiraju, G. R. Probing the Crystal Landscape by Doping: 4-Bromo, 4-Chloro, and 4-Methylcinnamic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9279–9283.
72. Denton, A. R.; Ashcroft, N. W. Vegard's Law. *Phys. Rev. A, At. Mol. Opt. Phys.* **1991**, *43*, 3161–3164.

73. Vegard, L. Die Konstitution der Mischkristalle und die Raumfüllung der Atome. *Eur. Phys. J. A* **1921**, *5*, 17–26.
74. Vegard, L.; Shelderup, H. Die Konstitution der Mischkristalle. *Phys. Z.* **1917**, *18*, 93–96.
75. Bowskill, D. H.; Sugden, I. J.; Konstantinopoulos, S.; Adjiman, C. S.; Pantelides, C. C. Crystal Structure Prediction Methods for Organic Molecules: State of the Art. *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2021**, *12*, 593–623.
76. Causà, M.; Centore, R. Actual and Virtual Structures in Molecular Crystals. *CrystEngComm* **2017**, *19*, 1320–1327.
77. Price, S. L. Why Don't We Find More Polymorphs? *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2013**, *69*, 313–328.
78. Day, G. M. Current Approaches to Predicting Molecular Organic Crystal Structures. *Crystallogr. Rev.* **2011**, *17*, 3–52.
79. Cruz-Cabeza, A. J.; Feeder, N.; Davey, R. J. Open Questions in Organic Crystal Polymorphism. *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 142.
80. Parambil, J. V.; Poornachary, S. K.; Heng, J. Y. Y.; Tan, R. B. H. Template-Induced Nucleation for Controlling Crystal Polymorphism: From Molecular Mechanisms to Applications in Pharmaceutical Processing. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 4122–4135.
81. Case, D. H.; Srirambhatla, V. K.; Guo, R.; Watson, R. E.; Price, L. S.; Polyzois, H.; Cockroft, J. K.; Florence, A. J.; Tocher, D. A.; Price, S. L. Successful Computationally Directed Templating of Metastable Pharmaceutical Polymorphs. *Cryst. Growth. Des.* **2018**, *18*, 5322–5331.
82. 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.* **2016**, *52*, 7384–7386.
83. 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.* **2013**, *4*, 4417–4425.

84. McArdle, P.; Erxleben, A. Sublimation – A Green Route to New Solid-State Forms. *CrystEngComm* **2021**, *23*, 5965–5975.

Informations supplémentaires du chapitre 2

Additional Crystallographic Information

Data for the mixed crystals DBT:DBF 0.79:0.21, DBT:CBZ 0.62:0.38, and DBT:FLU 0.22:0.78 were collected on a Bruker Venture Kappa-geometry diffractometer equipped with a gallium liquid metal-jet source (GaK α radiation, $\lambda = 1.34139 \text{ \AA}$), a Photon 100 CMOS detector, and Helios MX mirror optics. For all other compounds, diffraction data were measured on a Bruker Smart three-circle diffractometer equipped with an Incoatec Microfocus Source (I μ S) delivering CuK α radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) and an APEX II CCD detector. The data were integrated with *SAINTE* V8.40B,¹ and a multi-scan absorption correction using *SADABS*² was applied. Structures were solved using the intrinsic phasing routine implemented in *SHELXT*³ and were refined using least-square minimization with *SHELXL*⁴ within the graphical user interface of *OLEX2*.⁵ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. For all the mixed crystals, hydrogen atoms were refined using the standard riding model of *SHELXL*, whereas the hydrogen atoms for the *Pnma* polymorph of DBT were located from the Fourier difference map and refined isotropically.

For all the DBT:DBF mixed crystals, the only restraint that was introduced in the refinement was applied on the thermal atomic displacement parameters of the atoms in the vicinity of the atom of sulfur of DBT (SIMU restraints applied on C1, S1, and O1). The same kind of restraints were applied for the disordered atoms in all the other mixed crystal structures, in addition to the following:

- 1) For the DBT:FLU mixed crystal (0.22:0.78), a FLAT restraint was applied for the whole DBT molecule.
- 2) For the ternary DBT:DBF:FLU mixed crystal (0.32:0.23:0.45), the SIMU restraints on the atomic thermal displacement parameters involved C1, S1, O1, and the extra C7 atom from FLU.
- 3) The structure of the mixed crystal DBF:FLU 0.31:0.69 needed additional restraints, as this structure displays the same statistical disorder found for crystals of pure DBF (two orientations flipped by 180 degrees with relative occupation of 0.90:0.10).^{6,7} The

refinement involved restraints on C-O distances, and the two disordered oxygen atoms O1A and O1B were constrained to have the same ADP to stabilize the refinement.

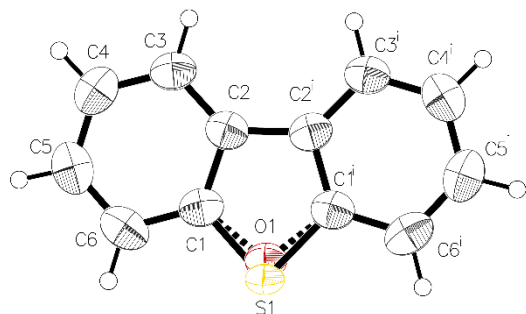
More details related these refinements can be found in the deposited CIF data, and additional crystallographic information about mixed crystals other than those described in Table 4 is provided below in Table S1.

Tableau S1 - Selected Crystallographic Data for Mixed Crystals of DBT with Components Other Than DBF

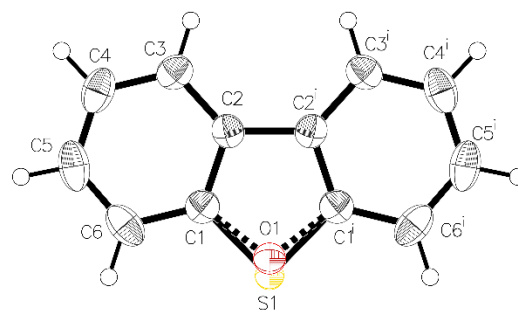
compound component ratio	DBT:CBZ 0.62:0.38	DBT:FLU 0.22:0.78	DBF:FLU 0.31:0.69	DBT:DBF:FLU 0.32:0.23:0.45
CSD refcode	2195721	2195726	2195720	2195722
description	colorless plates	colorless plates	colorless plates	colorless plates
crystal syst	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
space group	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>	<i>Pnma</i>
<i>T</i> (K)	150	150	100	100
radiation/ λ (Å)	GaK α / 1.34139	GaK α / 1.34139	CuK α / 1.54178	CuK α / 1.54178
<i>a</i> (Å)	7.9749(3)	8.2901(2)	8.0978(3)	8.0589(2)
<i>b</i> (Å)	18.9409(6)	18.8144(5)	18.8577(8)	18.8454(4)
<i>c</i> (Å)	5.7813(2)	5.7082(1)	5.7063(2)	5.7503(1)
α (deg)	90	90	90	90
β (deg)	90	90	90	90
γ (deg)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	873.28(5)	890.33(4)	871.39(6)	873.32(3)

Z	4	4	4	4
Z'	0.5	0.5	0.5	0.5
$\rho_{\text{calc}} (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3})$	1.352	1.269	1.272	1.312
collected	8887	7825	10615	9399
R_{int}/R_s	0.0402 / 0.0255	0.0308 / 0.0197	0.0236 / 0.0129	0.0186 / 0.0087
unique	1026	1047	871	879
observed	999	997	816	847
nb. parameters	68	80	99	76
$R_1, I > 2\sigma(I)$	0.0329	0.0370	0.0558	0.0347
$wR_2, I > 2\sigma(I)$	0.0871	0.0989	0.1550	0.0936
$R_1, \text{all data}$	0.0333	0.0381	0.0581	0.0355
$wR_2, \text{all data}$	0.0874	0.1001	0.1578	0.0945
GoF	1.074	1.079	1.033	1.082
max/min residual electron density ($\text{e}/\text{\AA}^3$)	0.222 /-0.144	0.221/-0.144	0.350 /-0.400	0.303/-0.251

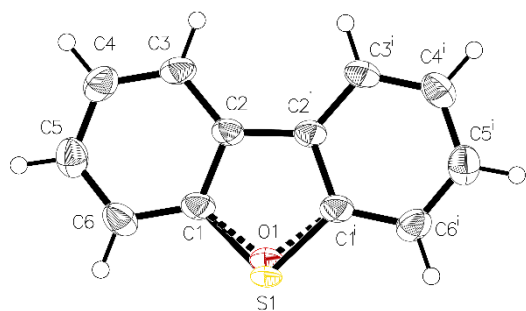
Thermal Atomic Displacement Parameter Plots



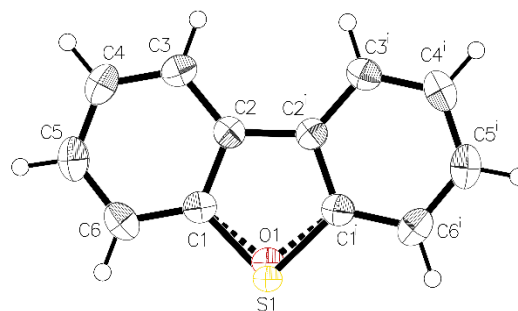
DBT:DBF 0.23:0.77



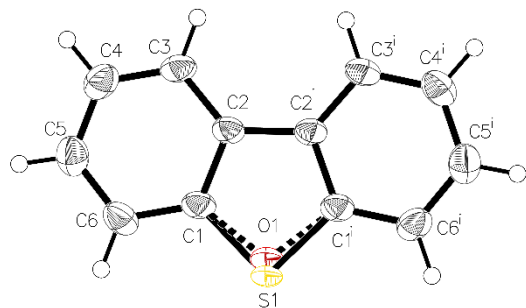
DBT:DBF 0.46:0.54



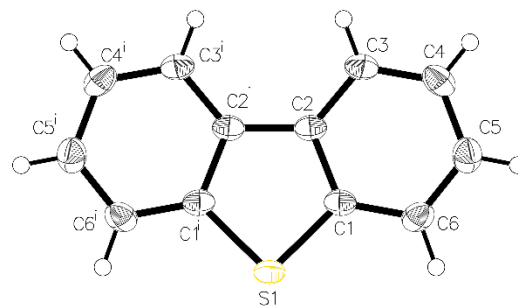
DBT:DBF 0.59:0.41



DBT:DBF 0.73:0.27



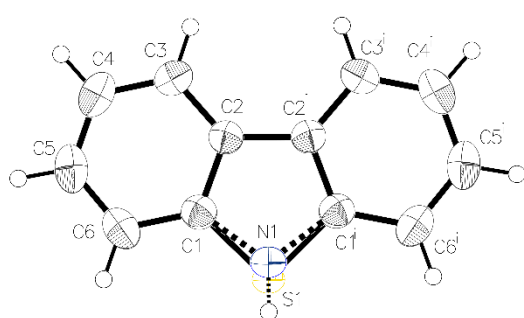
DBT:DBF 0.79:0.21



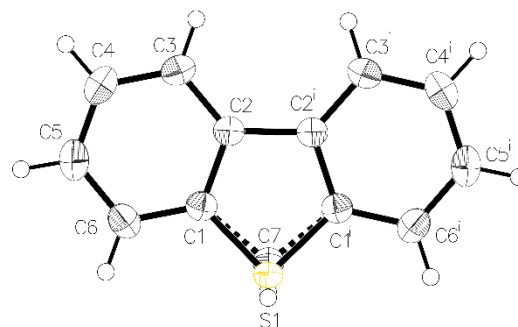
DBT (1) *Pnma* polymorph

Figure S1. Thermal atomic displacement ellipsoid plots of the structures of DBT/DBF mixed crystals and the *Pnma* polymorph of DBT with the atom numbering schemes. The ellipsoids of

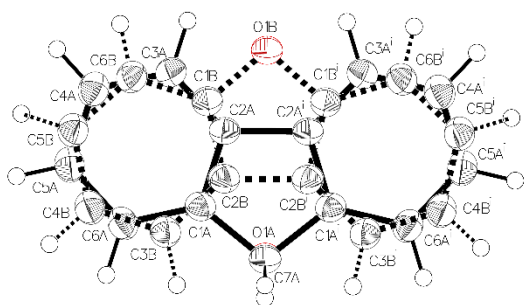
non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Symmetry Codes: (i) = x, 1/2-y, z.



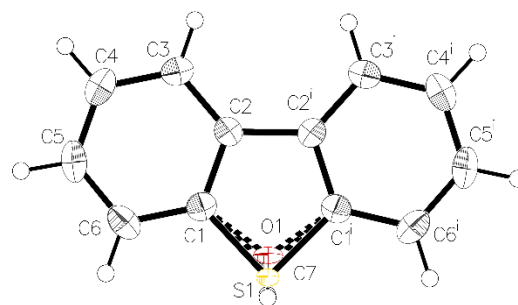
DBT:CBZ 0.62:0.38



DBT:FLU 0.22:0.78



DBF:FLU 0.31:0.69

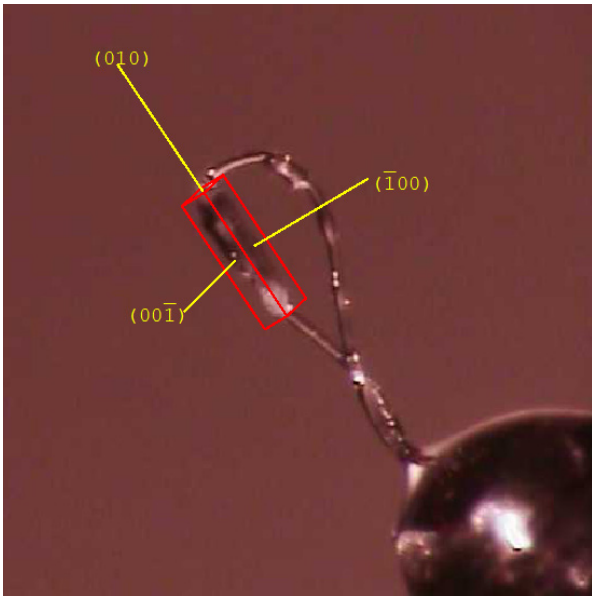


**DBT:DBF:FLU
0.32:0.23:0.45**

Figure S2. Thermal atomic displacement ellipsoid plots of the structures of other mixed crystals with the atom numbering schemes. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. Symmetry Codes: (i) = x, 1/2-y, z.

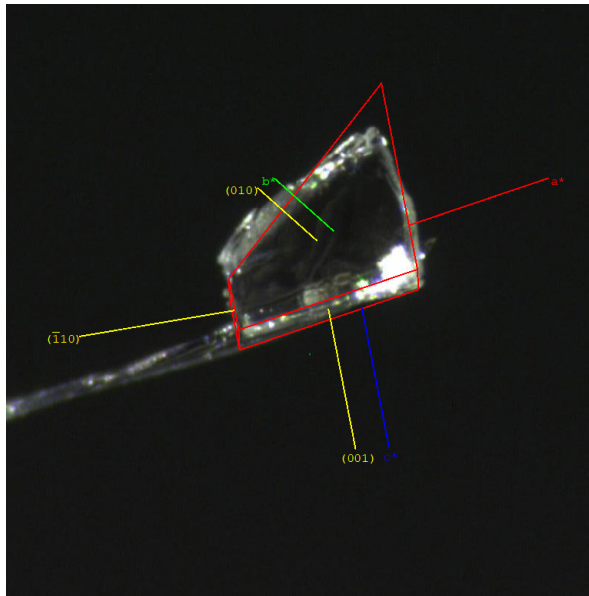
Indexation of Crystal Faces

DBT



FACE	0	0	-1	0.067
FACE	0	0	1	0.042
FACE	0	-1	0	0.122
FACE	0	1	0	0.081
FACE	-1	0	0	0.052
FACE	1	0	0	0.056

DBF



FACE	-1	1	0	0.241
FACE	-1	0	-1	0.130
FACE	-1	1	-1	0.134
FACE	0	0	1	0.136
FACE	0	1	0	0.084
FACE	0	-1	0	0.001
FACE	1	-1	0	0.111

Detailed Description of Computational Modeling

Crystal Structure Prediction (CSP). Trial crystal-packing arrangements were constructed by mapping structural degrees of freedom, such as lattice parameters and molecular positions, from a low-discrepancy sequence of vectors generated by the method of Sobol.⁸ The trial structures were then subjected to SAT-expansion (Separating Axis Theorem) to prevent molecular overlap, followed by lattice-energy minimization with DMACRYS software⁹ to locate the closest energy minimum on the local potential energy surface. Structures were generated in the 10 most common space groups for small organic molecules, using the FIT exp-6 atom-atom potential combined with atomic multipoles from a distributed multipole analysis (DMA)¹⁰ of PBE0/6-311G** charge density. Multipoles up to hexadecapole were included on all atoms.

For the generated landscape of each species, structures within the lowest $7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ energy window were compared with the experimental crystal structures retrieved from the Cambridge Structural Database (CSD), in order to locate the CSP-generated structure matching existing experimental data. The structure that matched the CSD entry of its species with the lowest root-mean squared deviation of atomic positions in a 30-molecule cluster of molecules taken from the crystal structures (RMSD_{30}) was used in later steps to construct supercells for mixed-crystal models. Larger versions of the CSP landscape plots in the main text (Figure 4) are shown below in Figures S3–S6, with additional information provided for DBF (Figure S4).

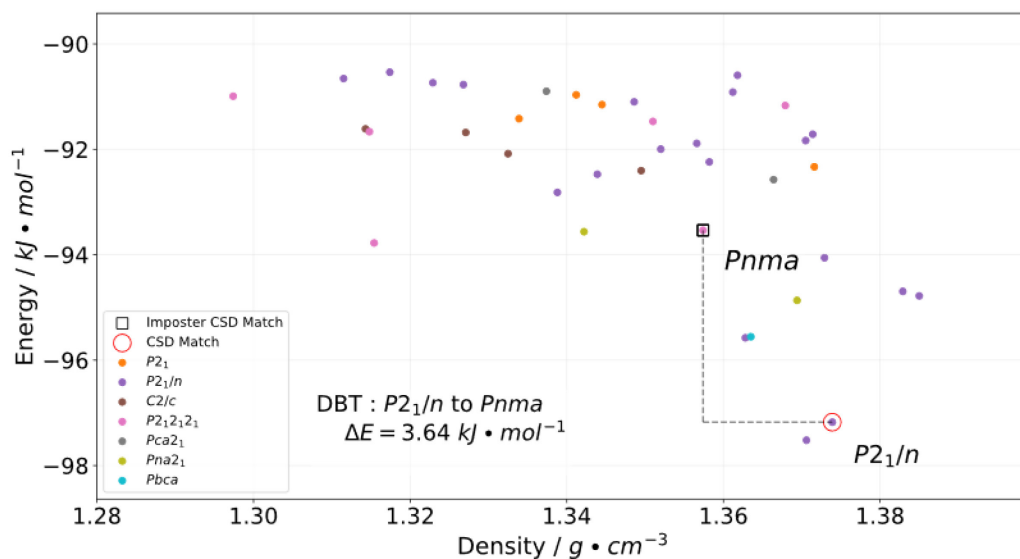


Figure S3. Predicted crystal-structure landscape for DBT. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The structure of second-lowest energy matches experimental data for the known $P2_1/n$ form. The marked $Pnma$ structure matches experimental data extracted from the CSD for DBF, FLU, and CBZ.

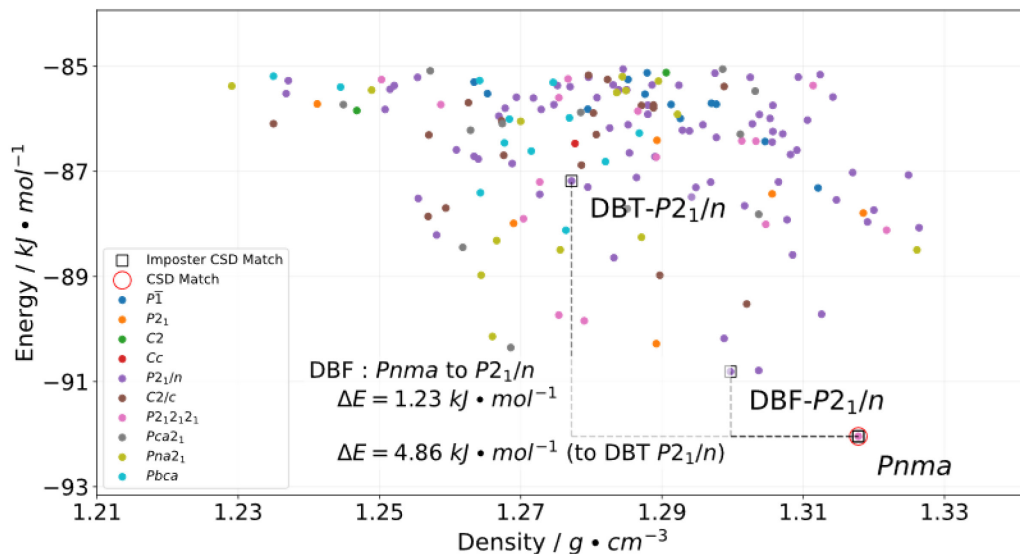


Figure S4. Predicted crystal-structure landscape for DBF. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The global minimum CSP structure matches experimental data for the known *Pnma* form of DBF (CSD reference code DBZFUR) and also matches the packing of the known crystal structures of FLU and CBZ. Optimization of the *P2₁/n* mixed-crystal supercell of DBF gave a structure matching a CSP *P2₁/n* structure on this landscape. A higher-energy *P2₁/n* structure, located $4.86 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ above the global minimum, matches experimental data for DBZTHP01.

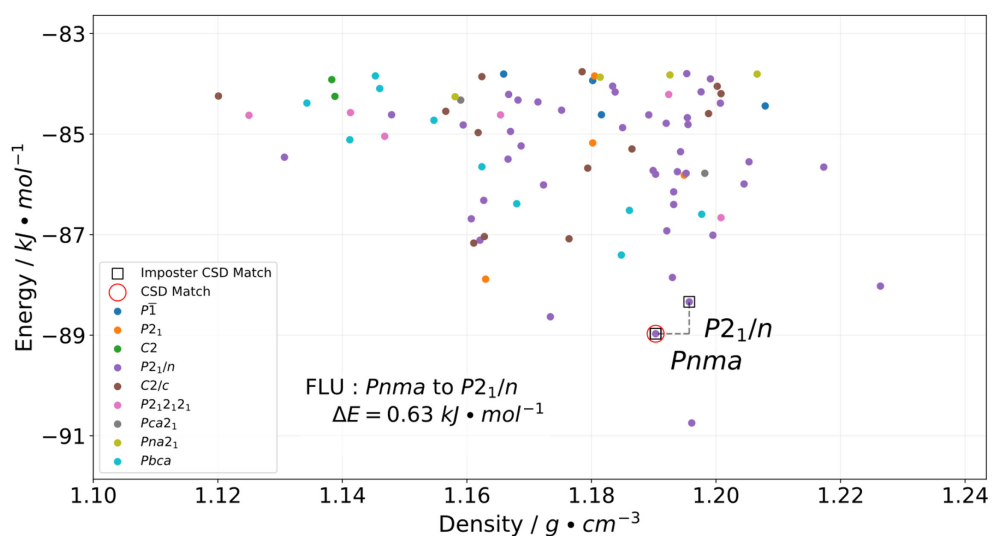


Figure S5. Predicted crystal-structure landscape for FLU. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The structure of second-lowest energy matches experimental data for the *Pnma* form, which is also favored by DBF and CBZ. The marked *P2₁/n* form matches experimental data for DBT.

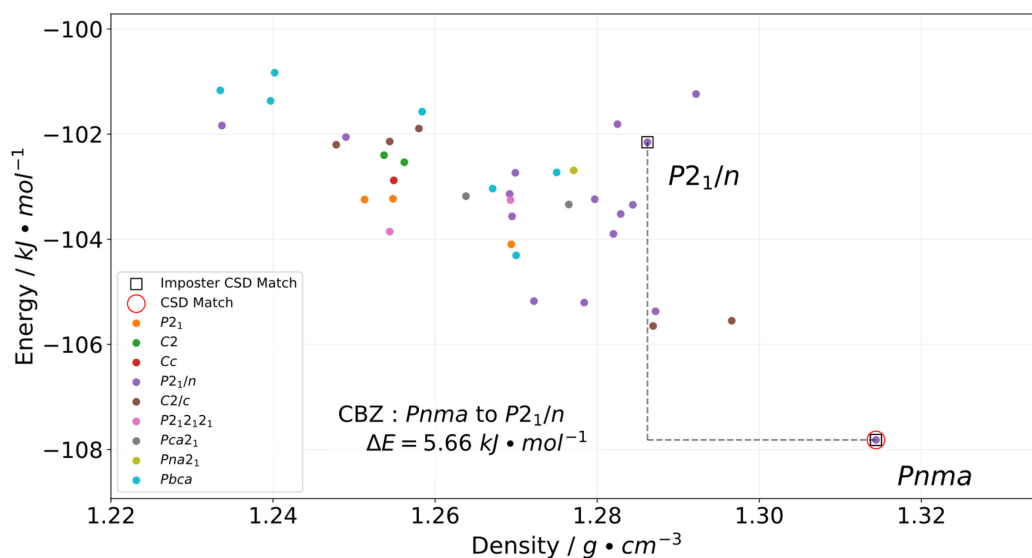


Figure S6. Predicted crystal-structure landscape for CBZ. Structures are labeled according to the space group in which they were located during the CSP search. The global minimum structure matches experimental data for the *Pnma* form, which is also favored by FLU and DBF. The marked *P2₁/n* structure matches CSD data for DBT.

Construction of Mixed Crystals. Supercells containing 32 molecules were generated from the known DBF and DBT unit cells to sample a wide range of compositions, from pure to fully substituted, in both *Pnma* and *P2₁/n* forms. Overly anisotropic structures can create problems during optimization, so before the construction of supercells, the host unit cell was subjected to Niggli unit-cell standardization. The standardized cell was then used as a repeating unit to construct $2 \times 2 \times 2$ supercells of the packing arrangement of the host species, from which a set of molecules was randomly chosen to be replaced with the imposter species.

Because molecular substitutions are chosen at random before optimization of the mixed-crystal supercell, multiple versions of each supercell with different substitution patterns were generated.

This was necessary because two mixed crystals of the same composition but with different patterns of substitution may give rise to different packing arrangements post-optimization. To ensure reproducibility, random selection of the positions of substitution positions was performed using Python *random* seeds.

This replacement results in a mixed crystal of host and imposter in the packing arrangement of the host. To simulate the packing arrangement of the mixed crystal, including molecular replacement, the structure was reoptimized to the nearest energy minimum using DMACRYS via CSPy (FIT potential, PBE0 functional, and the cc-pVTZ basis). DMACRYS requires that multipoles describing each molecular component in a crystal must be optimized, so multipoles from the CSP of the host species and the separate DMACRYS processing of the imposter were joined in a single file.

Configurational entropy can be estimated (1) by calculating the number of possible configurations (W) with N molecules, where N_B molecules have been swapped and N_A are unswapped ($N = N_A + N_B$) and (2) by using the following equation:

$$S = k \ln W \quad W = \frac{(N_A + N_B)!}{N_A! N_B!}$$

This assumes that the energy values of different states at a given composition are similar. This is appropriate for *Pnma* mixed crystals of DBT and DBF, which follow a single path in energy as composition changes. The *P2₁/n* case, where multiple energy pathways appear, depending on the patterns of substitution, should be examined using a method which accounts for varying energy states.

We tested multiple patterns of substitution at each composition, so that the estimation of configurational entropy and its consequences can be adapted to include more information about the relative probabilities of each energy state. With the number of tested patterns of substitution that were successfully optimized (N_{trials}) and their energies (E_N), the equation takes the following form:

$$S = \frac{-k_B W}{N_{\text{trials}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{trials}}} P_i \ln P_i$$

$$P_i = \frac{\exp(-\beta E)}{\sum \exp(-\beta E)} \quad \beta = 1/k_B N_A T$$

k_B = Boltzmann constant ($1.38 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$)

N_A = Avogadro's number (6.02×10^{23})

With these equations, probabilities can be assigned to each energy state, with lower energies being preferred. The impact of having higher energy states can then be examined, but in cases where there are far more low-energy states than high, such as the $P2_1/n$ mixed crystals of DBT and DBF, the result will not differ much in comparison to the $S = k \cdot \ln W$ approach.

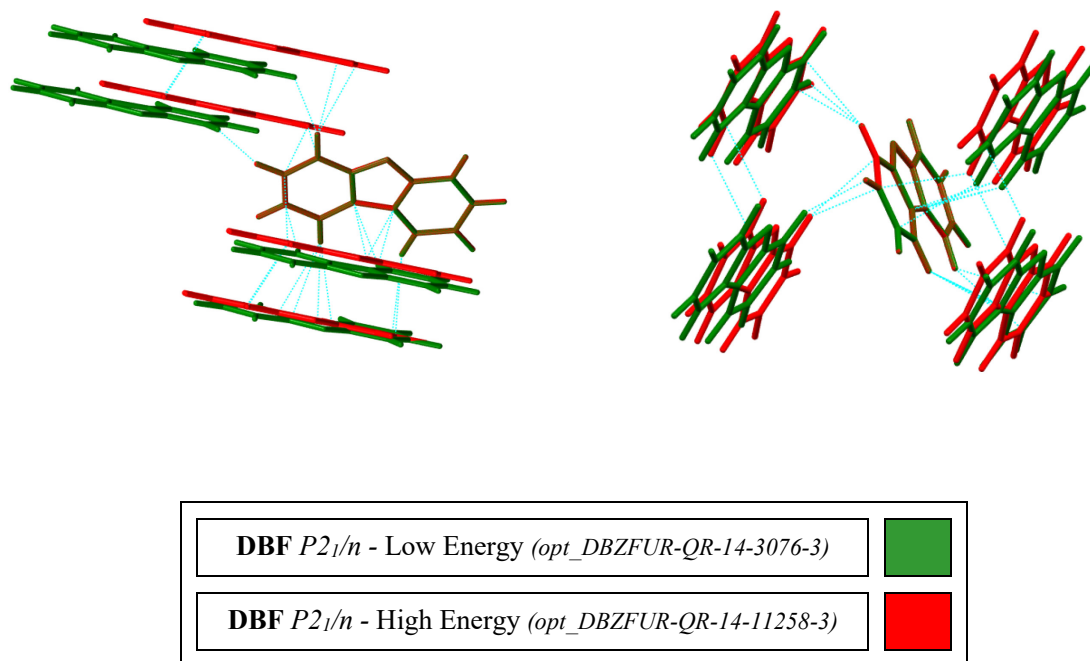
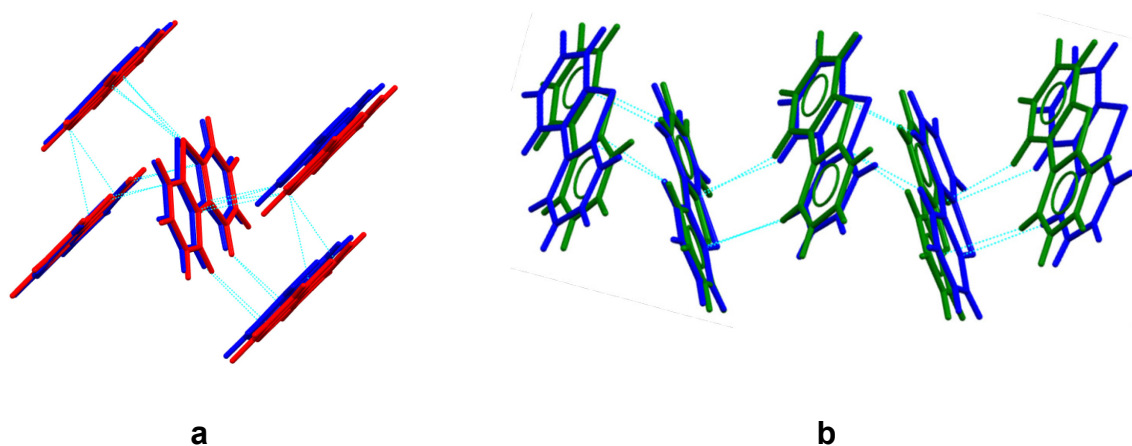


Figure S7. Comparison of predicted high-energy and low-energy $P2_1/n$ structures of DBF to show the differences in packing. Green corresponds to the lower-energy structure, and red shows the higher-energy form.






DBF <i>Pnma</i> structure from CSD (<i>DBZFUR02</i>)	
DBT <i>Pnma</i> predicted structure (<i>opt_DBZTHP-QR-19-7894-3</i>)	
DBT <i>Pnma</i> experimental structure (<i>Metastable polymorph</i>)	

Figure S8. Comparisons of the observed *Pnma* structure of DBT. (a) Comparison with the predicted *Pnma* structure of DBT. (b) Comparison with the reported *Pnma* structure of DBF.

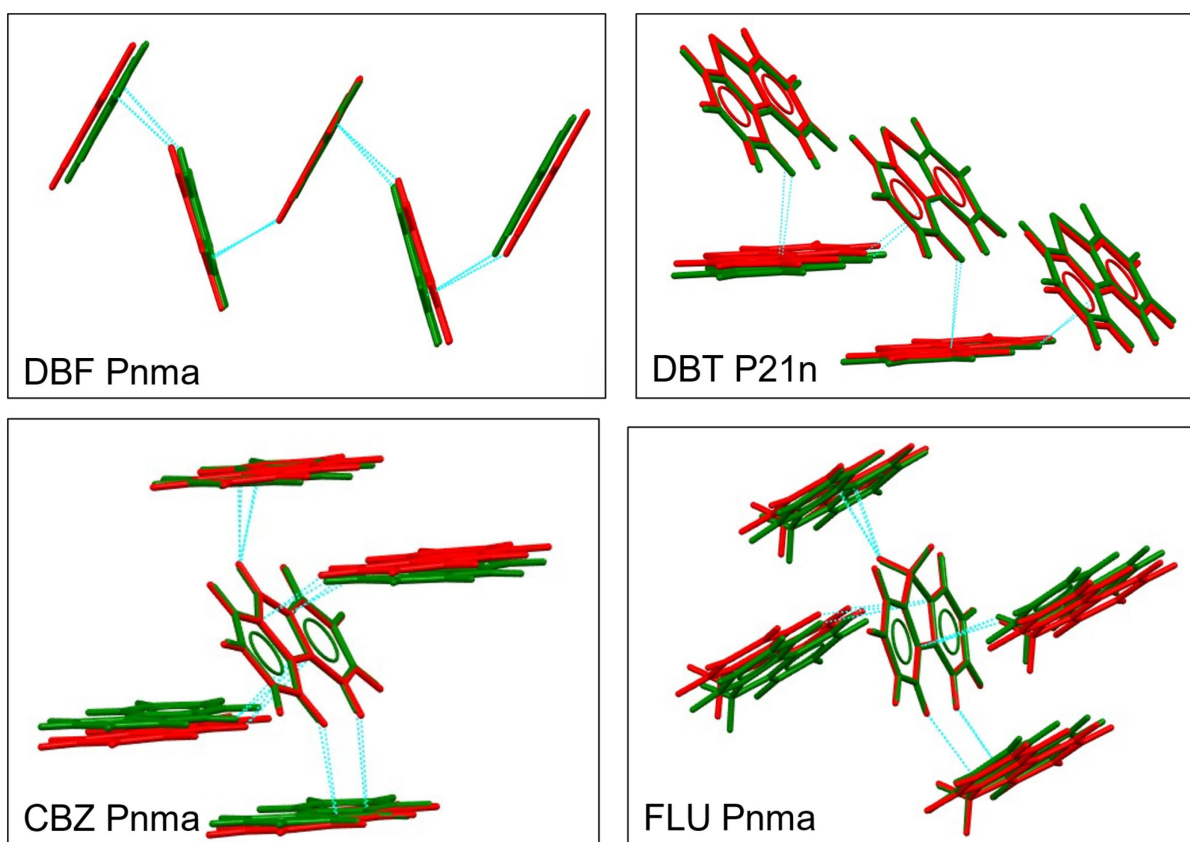


Figure S9. Comparison of both CSP and CSD structures of DBF, DBT, CBZ, and FLU to show the difference in packing between simulation and experiment for each species. Green corresponds to the CSD entry, and red shows the CSP-generated structure.

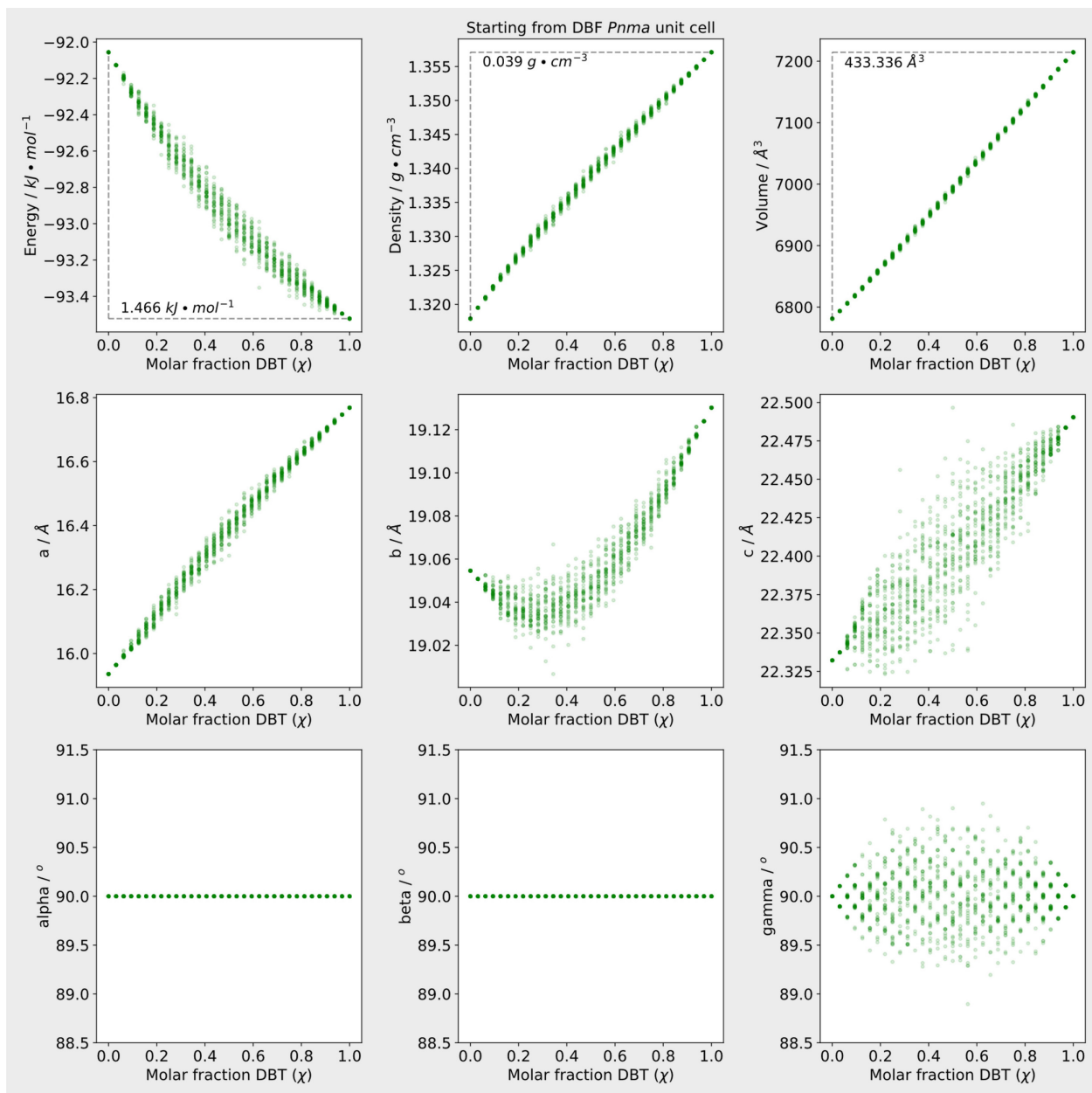


Figure S10. Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of *Pnma* mixed-crystals of DBT and DBF changes. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.

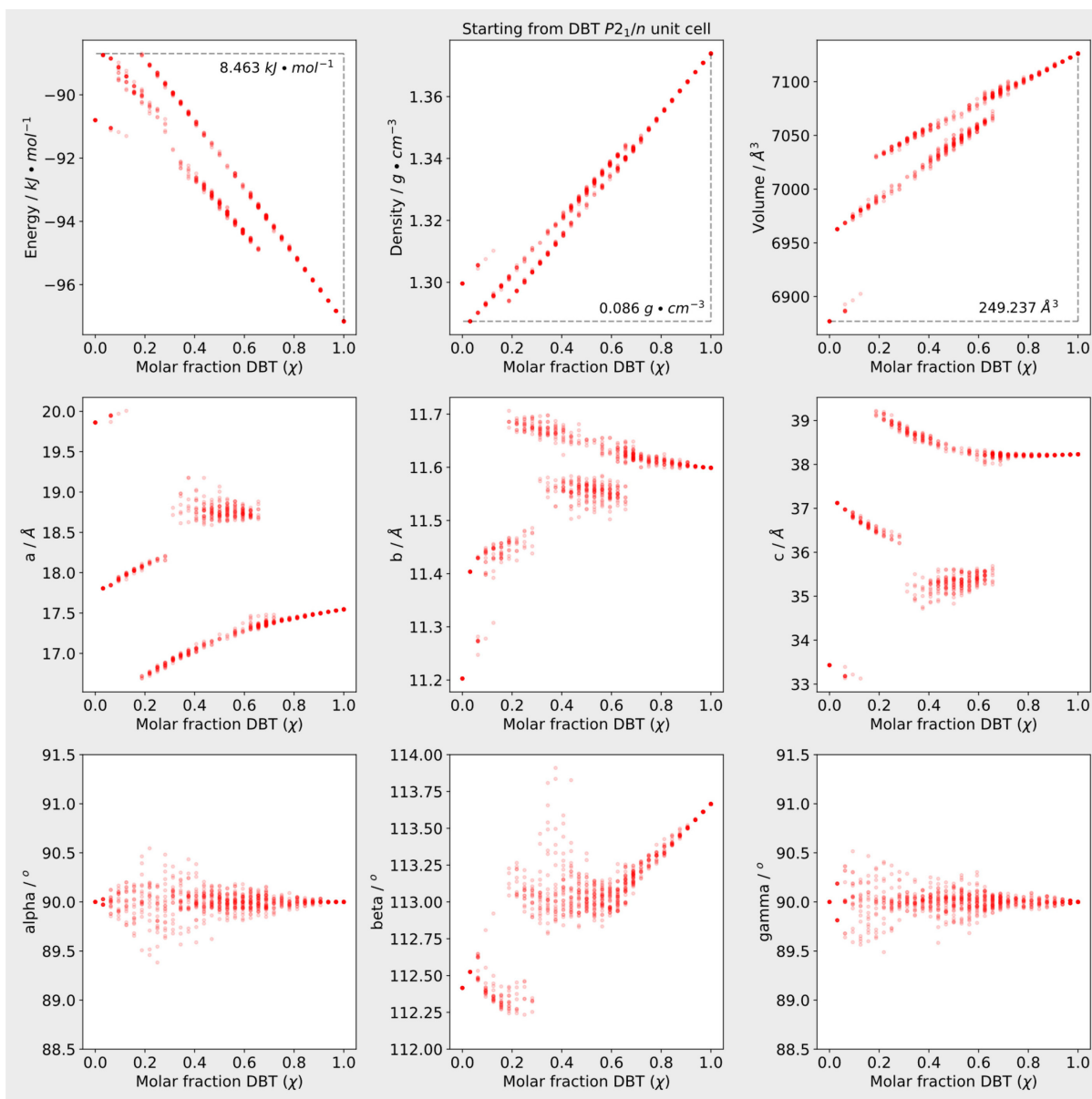


Figure S11. Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of $P2_1/n$ mixed-crystal supercells of DBT and DBF changes using the 32-molecule ($2a \times 2b \times 2c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.

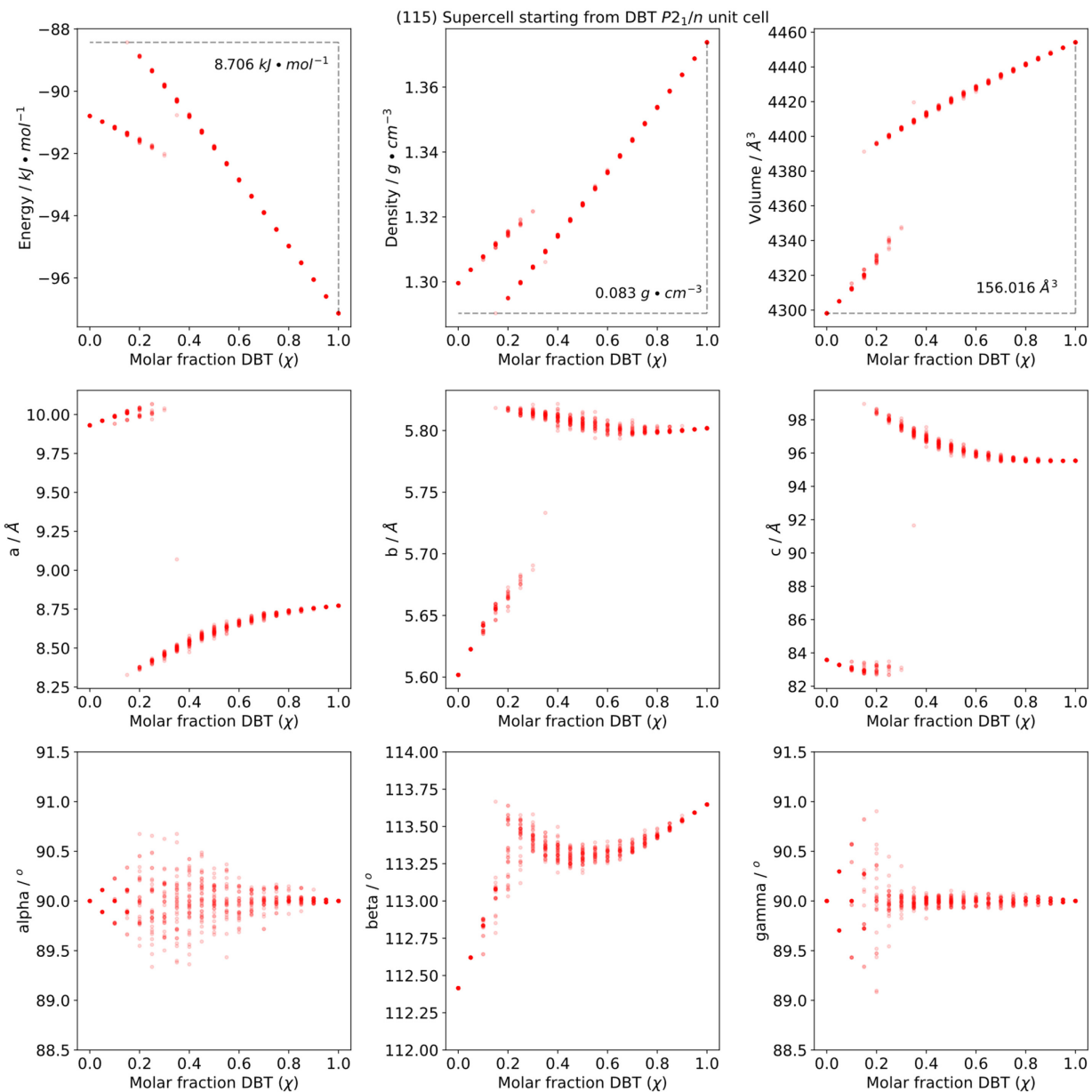


Figure S12. Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of $P2_1/n$ mixed-crystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($a \times b \times 5c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.

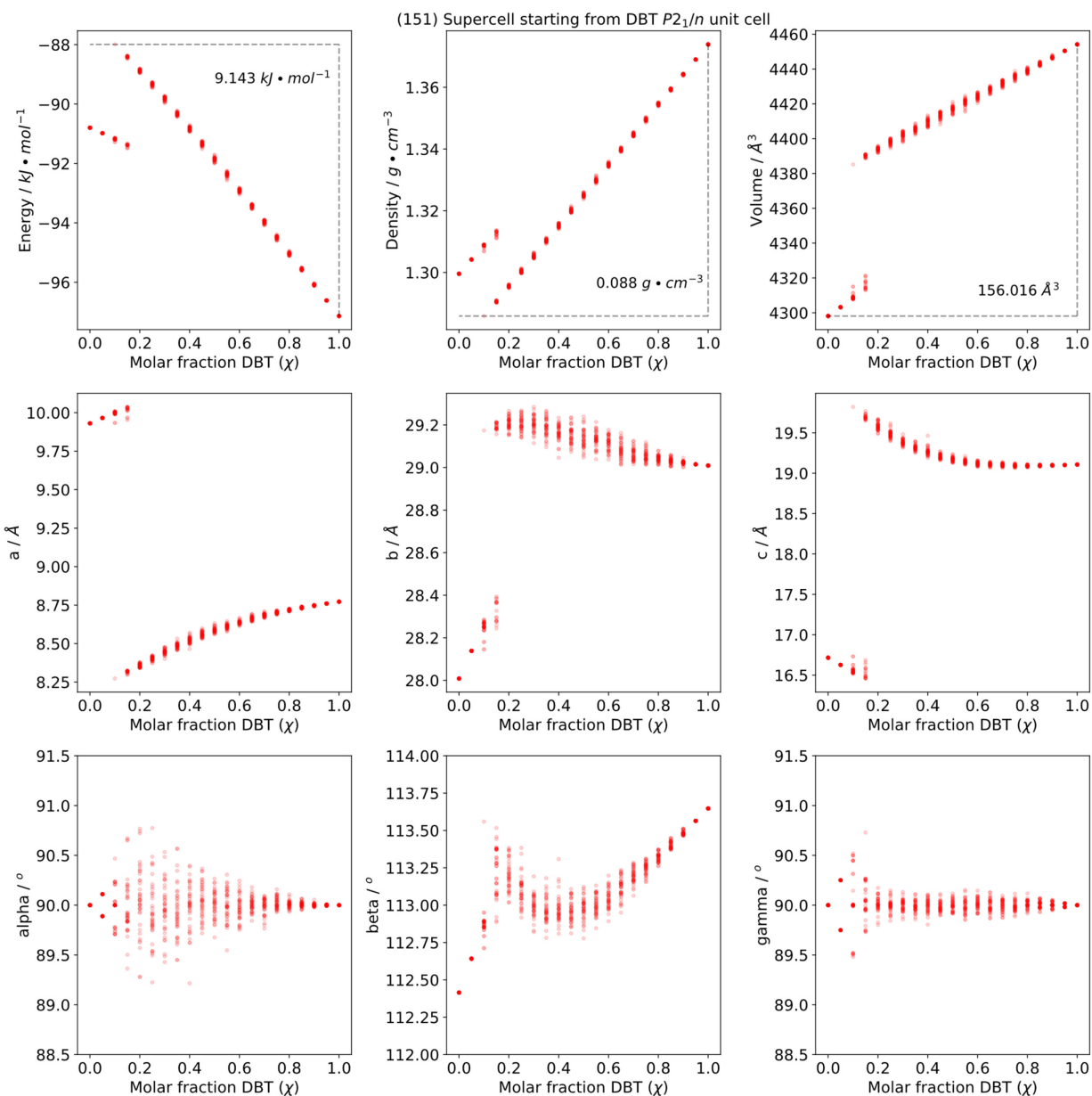


Figure S13. Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of $P2_1/n$ mixed-crystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($a \times 5b \times c$) supercell model. Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.

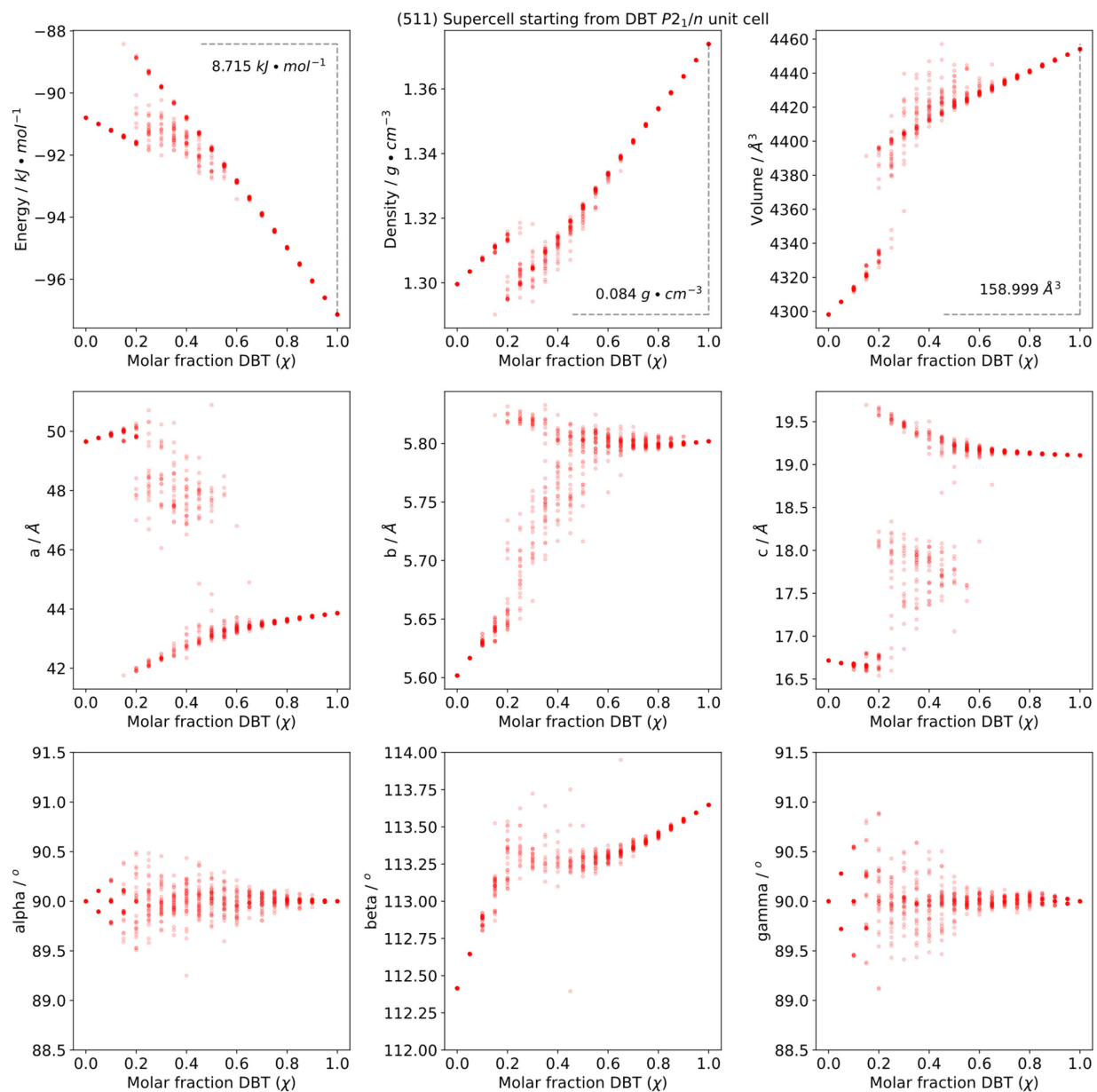


Figure S14. Plot showing the variation in lattice parameters as the composition of $P2_1/n$ mixed-crystal supercells of DBT and DBF changes using the 20-molecule ($5a \times b \times c$) supercell model..

Each point corresponds to a different mixed-crystal model with minimized lattice energy, and 40 configurations were built for each composition.

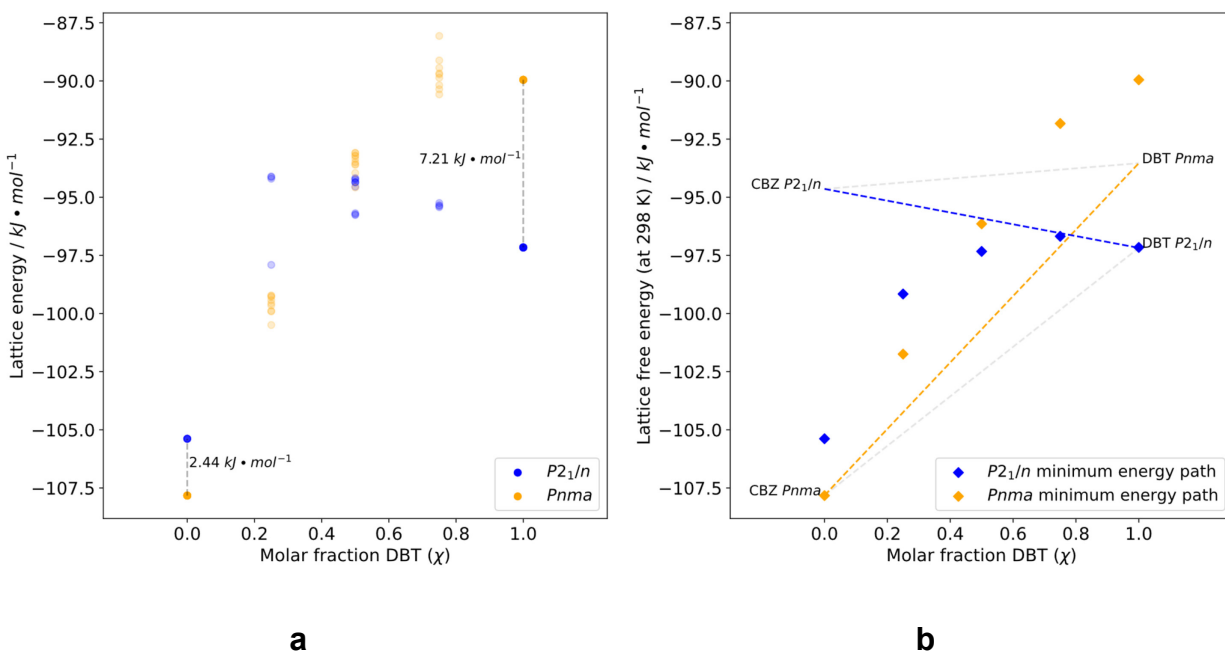


Figure S15. (a) Lattice energy of mixed crystals of DBT and CBZ initiated from their known $P2_1/n$ and $Pnma$ packing arrangements. (b) Lowest free energy pathways of simulated mixed crystals of DBT and CBZ at 298 K, with solid lines denoting the energy of the pure components.

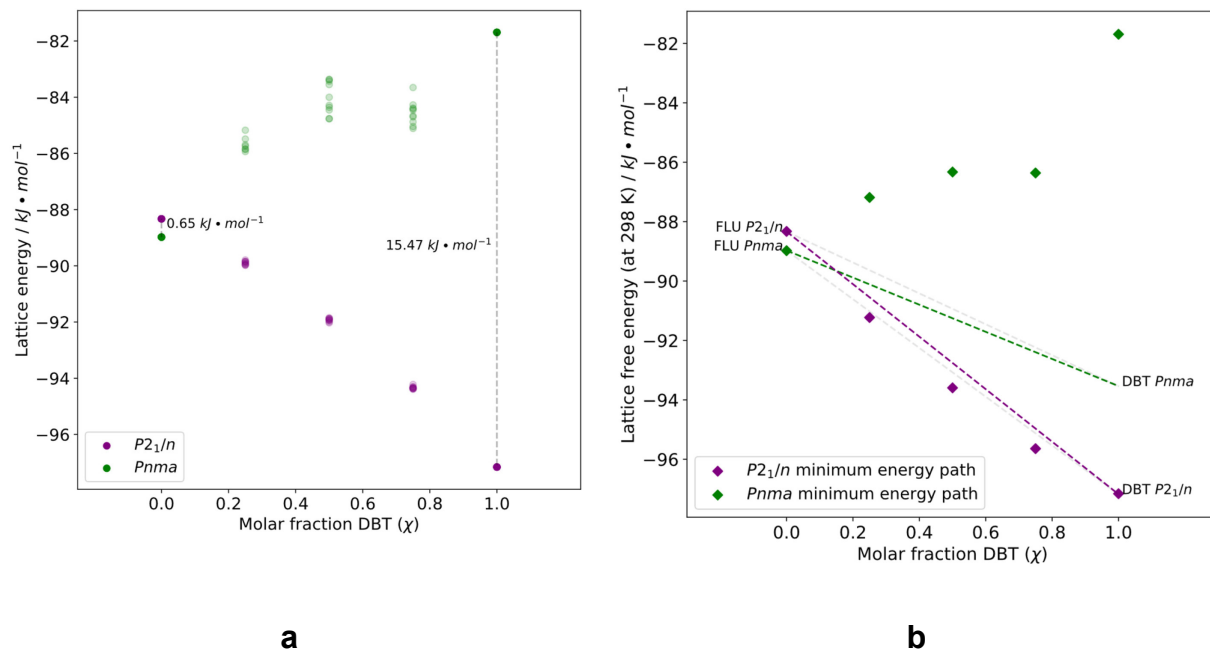


Figure S16. (a) Lattice energy of mixed crystals of DBT and FLU initiated from their known $P2_1/n$ and $Pnma$ packing arrangements. (b) Lowest free energy pathways of simulated mixed crystals of DBT and FLU at 298 K, with solid lines denoting the energy of the pure components.

References

1. Bruker (2020). *APEX3* and *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
2. 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.* **2015**, *48*, 3–10.
3. Sheldrick, G. M. *SHELXT* – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr.* **2015**, *A71*, 3–8.
4. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3–8.
5. 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.* **2009**, *42*, 339–341.
6. Fitzgerald, L. J.; Gallucci, J. C.; Gerkin, R. E. Structure of Dibenzofuran-*d*₈, C₁₂D₈O, at 173 K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 398–400.
7. Reppart, W. J.; Gallucci, J. C.; Lundstedt, A. P.; Gerkin, R. E. Order and Disorder in the Structure of Dibenzofuran, C₁₂H₈O. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1572–1576.
8. Sobol, I. M. On the Distribution of Points in a Cube and the Approximate Evaluation of Integrals. *Comput. Math. Math. Phys.* **1967**, *7*, 86–112.
9. Price, S. L.; Leslie, M.; Welch, G. W. A.; Habgood, M.; Price, L. S.; Karamertzanis, P. G.; Day, G. M. Modelling Organic Crystal Structures Using Distributed Multipole and Polarizability-Based Model Intermolecular Potentials. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 8478–8490.

10. Stone, A. J.; Alderton, M. Distributed Multipole Analysis. Methods and Applications. *Mol. Phys.* **2002**, *100*, 221–233.

Chapitre 3 – Conclusions

La cristallisation moléculaire joue un rôle crucial dans plusieurs domaines technologiques et industriels dont l'importance ne cesse d'augmenter. Il est plus important que jamais d'approfondir notre compréhension des phénomènes qui la dirigent afin d'établir un contrôle précis sur les formes solides que les matériaux adoptent. L'utilisation de la germination hétérogène dans l'obtention de nouvelles formes polymorphiques offre non seulement une stratégie de grande utilité à une gamme d'applications variées, mais elle ouvre aussi une fenêtre sur le processus encore mal compris de la sélection polymorphique. La capacité des analogues non-isostructuraux du dibenzothiophène à induire sa cristallisation en une toute nouvelle forme a de multiples implications importantes qui nous forcent à reconsidérer les modèles classiques. Le rôle de l'isostructuralité dans la formation de solutions solides doit être remis en question afin de poser un regard juste sur le potentiel réel des phases solides des molécules organiques. La diversité de polymorphes réellement accessibles pourrait se voir grandement améliorée lorsque toutes les combinaisons possibles des mélanges solides servant de germes auront été examinées.

L'utilisation de la simulation computationnelle joue un rôle crucial dans l'étude du polymorphisme et sa place dans ce domaine continuera de s'agrandir au fur et à mesure que les techniques deviennent plus efficaces et précises et que les ordinateurs deviennent plus puissants. La combinaison de ces simulations avec des études expérimentales, tel qu'employé dans cet article, est une stratégie particulièrement puissante pour étudier le polymorphisme et les formes solides. Les observations expérimentales peuvent être rationalisées par les simulations, et à l'inverse les simulations peuvent diriger les travaux expérimentaux.

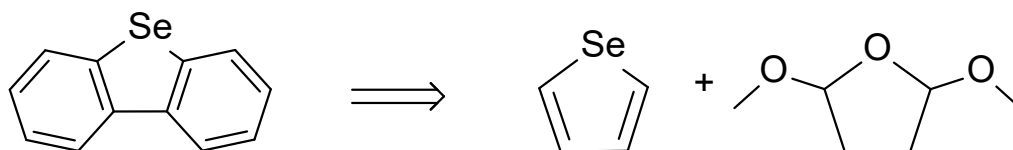
Dans cette étude les simulations computationnelles contiennent énormément d'information intéressantes. Elles ont permis de rationaliser pourquoi le DBF est capable d'accommoder une grande quantité de DBT dans sa structure *pnma* alors que le DBT n'accommode que très peu de DBF dans sa structure $P2_1/n$ en démontrant comment l'énergie libre des phases mixtes varient en fonction de leurs compositions.

Elles soulèvent aussi de nouvelles questions qui pourraient servir de pistes dans des futurs études. La simulation du paysage polymorphique du DBT indique que la forme observée n'est pas la plus basse en énergie, une autre forme monoclinique est légèrement plus stable. Celle-ci n'a pourtant jamais été observée. Il est possible que ce soit une erreur du modèle, mais il est aussi possible que cette forme existe et qu'elle soit cinétiquement inaccessible dans les conditions explorées jusqu'à

aujourd'hui. Aussi remarquable est le fait que la forme orthorhombique du DBT obtenue par *seeding* avec les trois autres composés analogues de la série est significativement plus élevée en énergie que la forme monoclinique observée (3,64 kJ/mol de différence). Au moins cinq autres formes de plus basse énergie sont prédites par la simulation, dont deux formes orthorhombiques. Il serait intéressant de voir si les autres formes sont accessibles dans d'autres conditions avec des *seeds* appropriées, ou si la forme *pnma* obtenue par *seeding* est spéciale et qu'elle est le seul autre polymorphe du DBT accessible (à pression atmosphérique).

Dans le cas de la simulation du fluorène, une forme monoclinique significativement plus stable que la forme orthorhombique observée est prédite. Cette forme du fluorène est presque 2 kJ/mol plus stable que la forme orthorhombique connue, et pourtant elle n'a jamais été observée. De plus, il est prédit que la structure monoclinique du DBT appliquée au FLU mène à une énergie légèrement plus élevée que la forme orthorhombique connue. Ce polymorphe n'a pourtant jamais été obtenu, même lors de sublimation sur des cristaux de DBT. Des expériences plus approfondies de germination au DBT à l'état fondu et en solution pourraient éventuellement permettre l'obtention de ces formes théoriques.

Le dibenzosélénophène pourrait aussi être ajouté à la série étant l'analogue suivant dans la famille des chalcogènes. Il peut facilement être obtenu par la réaction du sélénophène avec du 2,5-diméthoxytétrahydrofurane en présence de bromure de zinc¹.



Cependant, celui-ci n'est isostructural avec aucun des autres membres de la série puisqu'il cristallise dans le groupe d'espace *Pbca* à température ambiante². Néanmoins, il pourrait interagir de façon intéressante avec les autres analogues et d'autres polymorphes pourraient être découverts. Il pourrait être possible de former des cristaux mixtes composés des cinq analogues simultanément, ouvrant la porte à de nouveaux empilements.

L'utilisation des cristaux mixtes de composés non-isostructuraux en est encore à son début, mais cette approche a le potentiel de révolutionner le monde de l'ingénierie cristalline en donnant accès à des nouveaux polymorphes et en clarifiant les règles qui gouvernent la cristallisation mixte.

Références:

1. Rafiq, S. M.; Sivasakthikumar, R.; Mohanakrishnan, A. K. Lewis Acid/Brønsted Acid Mediated Benz-Annulation of Thiophenes and Electron-Rich Arenes. *Org. Lett.*, **2014**, *16* (10), 2720–2723.
2. Hope, H.; Knobler, C.; McCullough, J. D. The crystal and molecular structure of dibenzoselenophene, C₁₂H₈Se. *Acta Cryst.*, **1970**, B26.

