

Université de Montréal

# **Le polymorphisme de la 6-azidotétrazolo[5,1-*a*]phtalazine**

Par Aaron Gabriel Nunez Avila

Département de Chimie  
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté  
En vue de l'obtention du grade des Maîtres ès Sciences (M. Sc.)  
en chimie

Décembre, 2022

© Aaron Gabriel Nunez Avila 2022

Université de Montréal  
Département de Chimie, Faculté des Arts et Sciences

---

*Ce mémoire intitulé*

**Le polymorphisme de la 6-azidotétrazolo[5,1-a]phtalazine**

*Présenté par*

**Aaron Gabriel Nunez Avila**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Samy Cecioni**  
Président-rapporteur

**James D. Wuest**  
Directeur de recherche

**William Lubell**  
Membre du jury

## Résumé

L'étude des polymorphes, soit des composés qui peuvent cristalliser avec plus d'une forme cristalline, est un centre d'intérêt pour nombreux domaines scientifiques. Dans certains cas, les variations structurales ont pour effet de causer de majeurs changements aux propriétés physicochimiques des composés, donnant la possibilité de préparer des matériaux possédant des caractéristiques précises pour une application donnée. Le domaine des explosifs est en continuelle évolution afin de combler les besoins militaires et civils. Des matériaux détenant un bon équilibre entre une haute performance énergétique et la sécurité sont recherchés. La 6-azidotétrazolo[5,1-*a*]phtalazine (ATPH) est une molécule riche en azote étroitement liée aux substances conçues comme explosifs. Dans le cadre de ce mémoire, le criblage polymorphique de l'ATPH entraîne la découverte et l'isolation de six nouvelles formes solides de l'ATPH. Les motifs d'empilement à feuillets et à chevrons sont retrouvés dans l'ensemble des structures par des interactions polarisées  $N\cdots N/C-H\cdots N$ . Les polymorphes ont été caractérisés par IR, Raman, DSC, PXRD, SC-XRD et des études de stabilité relative en solution. Le caractère hautement polymorphique de l'ATPH est supporté par les résultats d'une étude computationnelle de prédiction des structures cristallines.

**Mots-clés:** structures cristallines, criblage polymorphique, explosifs, prédiction computationnelle

## Abstract

The study of polymorphs, or compounds that can crystallize in more than one crystal form, is a focus of interest for many scientific fields. In some cases, structural variations cause major changes in the physicochemical properties of the compounds, making it possible to prepare materials with specific characteristics for a given application. The development of explosive materials is a continuously evolving field for military and civilian purposes. Materials with a fine balance between high energy performance and safety are sought. 6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine (ATPH) is a nitrogen-rich molecule closely related to substances designed as explosives. In this dissertation, polymorphic screening of ATPH resulted in the discovery and isolation of six new solid forms of ATPH. Sheets and chevron stacking motifs directed by polarized C-N $\cdots$ N/C-H $\cdots$ N interactions were observed in all structures. The polymorphs were characterized by IR, Raman, DSC, PXRD, SC-XRD, and relative stability studies in solution. The highly polymorphic character of ATPH is consistent with the results of computational crystal structure prediction.

**Key words:** crystal structure, polymorphic screening, explosives, computational prediction



# Table des matières

|  |     |
|--|-----|
| Résumé.....  | i   |
| Abstract.....  | ii  |
| Table des matières.....  | iii |
| Liste des tableaux.....  | v   |
| Liste des figures.....   | vii |
| Liste des abréviations.....  | xv  |
| Remerciements.....   | xvi |
| <b>Chapitre 1. Introduction</b> .....  | 1   |
| 1.1 Définition et historique du polymorphisme.....   | 2   |
| 1.2 Concept de polymorphisme.....  | 3   |
| 1.3 Interactions intermoléculaires.....  | 7   |
| 1.4 Aspects thermodynamiques.....  | 9   |
| 1.4.1 Énergie libre de Gibbs.....  | 9   |
| 1.4.2 Mécanisme de cristallisation : thermodynamique vs cinétique.....   | 11  |
| 1.4.3 Relation énantiotrope et monotrope.....  | 13  |
| 1.5 Prédiction des structures cristallines.....  | 15  |
| 1.6 Identification et caractérisation.....   | 18  |
| 1.6.1 Microscopie optique : morphologie des cristaux.....  | 19  |
| 1.6.2 Calorimétrie à balayage différentiel (DSC).....  | 22  |
| 1.6.3 Techniques vibrationnelles : Infrarouge et Raman.....  | 24  |
| 1.6.4 Cristallographie aux rayons X.....   | 26  |
| 1.7 Polymorphisme des explosifs.....   | 29  |
| 1.8 Introduction de l'ATPH et objectif de l'étude.....   | 33  |
| Références du chapitre 1.....  | 35  |
| <b>Chapitre 2. La chimie surprenante de la 6-azidotétrazolo[5,1-a]phtalazine : ce qu'un prétendu produit naturel révèle sur le polymorphisme des explosifs</b> ..... | 40  |
| Abstract.....  | 43  |
| Introduction.....  | 44  |
| Results and Discussion.....  | 48  |
| Conclusions.....   | 81  |
| Experimental and Computational Methods.....  | 82  |

|   |            |
|---|------------|
| Références du chapitre 2 .....  | 87         |
| <b>Chapitre 3. Conclusions et perspectives .....</b>  | <b>96</b>  |
| 3.1 Résultats du projet.....  | 97         |
| 3.2 Continuation du projet .....  | 98         |
| 3.2.1 Relation structure-propriété énergétique.....   | 98         |
| 3.2.2 Étude de l'ATPH fondu par microscopie optique à platine chauffante/DSC/VT-PXRD .....  | 99         |
| Références du chapitre 3 .....  | 104        |
| <b>Annexe 1. Information supplémentaire du chapitre 2.....</b>                              | <b>105</b> |
| I. Additional Crystallographic Information .....  | 106        |
| II. Thermal Atomic Displacement Parameter Plots .....                                       | 109        |
| III. Computational Details Related to Studies of the Isomerization and Spectra of ATPH..... | 121        |
| IV. Additional Details Related to Prediction of the Crystal Structures of ATPH.....         | 126        |
| V. Experimental Powder X-Ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs.....               | 132        |
| VI. Simulated Powder X-Ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs.....                 | 133        |
| VII. Variable-Temperature Powder X-Ray Diffraction Patterns .....                           | 135        |
| VIII. Raman Spectra of Selected Polymorphs of ATPH.....                                     | 138        |
| IX. IR Spectra of Selected Polymorphs of ATPH .....   | 141        |
| X. Polymorphic Screening of ATPH .....  | 142        |
| XI. DSC Data for Selected Polymorphs of ATPH.....   | 145        |
| XII. Solubility of Selected Polymorphs of ATPH .....  | 148        |
| XIII. Références.....   | 150        |

# Liste des tableaux

## Chapitre 1. Introduction

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1.</b> Résumé des interactions non-covalentes intermoléculaires.....  | 8  |
| <b>Tableau 2.</b> Types de systèmes cristallins et leurs paramètres de mailles. ....   | 19 |
| <b>Tableau 3.</b> Propriétés physicochimiques de la forme I et forme II du 3-nitro-1,2,4-triazole en comparaison avec celles du TATB et du 2,4,6-TNT. .... | 30 |

## Chapitre 2. La chimie surprenante de la 6-azidotétrazolo[5,1-a]phtalazine : ce qu'un prétendu produit naturel révèle sur le polymorphisme des explosifs

|  |    |
|--|----|
| <b>Table 1.</b> Structural Data for Polymorphs of ATPH (2), as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, Along with Other Selected Properties.....                           | 52 |
| <b>Table 2.</b> RMSD <sub>30</sub> Values and Energies (Relative to the Global Minimum) for Predicted Matches to the Experimentally Observed Polymorphs of ATPH <sup>a</sup> ..... | 73 |

## Chapitre 3. Conclusions et perspectives

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tableau 1.</b> Conditions de culture de cristaux singuliers des polymorphes du nicotinamide. .... | 102 |
|--|-----|

## Annexe 1. Information supplémentaire du chapitre 2

|  |     |
|--|-----|
| <b>Table S1.</b> Single-Crystal X-Ray Diffraction Parameters for the Different Polymorphs of ATPH .....  | 107 |
| <b>Table S2.</b> Tested Methods and Basis Sets for Generation of Multipoles.....   | 126 |
| <b>Table S3.</b> Molecules in Common and RMSD Values for a Standard x/30 Similarity Search and an Extended x/50 Similarity Search between Form V_1 and Form V_2 and the Experimental Form V..... | 131 |
| <b>Table S4.</b> Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in Various Solvents to Evaporate at 25 °C. ....  | 142 |
| <b>Table S5.</b> Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in 1:1 Mixtures of Various Solvents to Evaporate at 25 °C .....  | 142 |
| <b>Table S6.</b> Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in Various Solvents to Evaporate at 50 °C. ....  | 143 |
| <b>Table S7.</b> Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in 1:1 Mixtures of Various Solvents to Evaporate at 50 °C. ....  | 143 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Table S8.</b> Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Hot Concentrated Solutions to Cool to 25 °C. ....                                   | 143 |
| <b>Table S9.</b> Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Hot Concentrated Solutions to Cool to 4 °C. ....                                    | 144 |
| <b>Table S10.</b> Solubility of Forms I and V of ATPH in Isopropanol at 25 °C as Determined by UV-vis Absorption and Gravimetric Analysis. .... | 149 |

# Liste des figures

## Chapitre 1. Introduction

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1.</b> Structure moléculaire du ritonavir .....  | 3  |
| <b>Figure 2.</b> Motifs d'empilement des polymorphes du paracétamol. <sup>9</sup> (a) Forme I. (b) Forme II. ...   | 4  |
| <b>Figure 3.</b> Structure moléculaire de l'axitinib. Les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène sont représentés par un cercle vert et rouge respectivement. $\tau_1$ et $\tau_2$ sont les paramètres de rotation. ....   | 5  |
| <b>Figure 4.</b> Motifs d'empilement cristallin des formes anhydres de l'axitinib. <sup>11</sup> (a) Forme I. (b) Forme IV. (c) Forme VI. (d) Forme XXV. (e) Forme XLI. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes rouges pointillées. Les atomes de carbone, soufre et d'oxygène sont représentés en gris, jaune et rouge respectivement selon les standards cristallographiques. ....   | 6  |
| <b>Figure 5.</b> Diagramme énergie-température d'un solide cristallin sous pression constante. <sup>15</sup> (G, énergie de Gibbs; H, enthalpie; S, entropie; T, température; Slope, pente; $C_{p,m}$ , capacité calorifique molaire à pression constante).....  | 10 |
| <b>Figure 6.</b> Barrière énergétique associée à la cristallisation de polymorphes hypothétiques A et B. <sup>15</sup> $\Delta G^*_{c,A}$ et $\Delta G^*_{c,B}$ correspondent à l'énergie d'activation.....  | 12 |
| <b>Figure 7.</b> (a) Diagramme énergie/température : énantiotrope. <sup>20</sup> (G, énergie libre; H, enthalpie; $\Delta H_f$ , enthalpie de fusion; <i>liq</i> , fonte; $M_p$ , point de fusion; $T_p$ , point de transition thermodynamique; $\Delta H_t$ , enthalpie de transition). (b) Diagramme énergie/température : monotropique (G, énergie libre; H, enthalpie; $\Delta H_f$ , enthalpie de fusion; <i>liq</i> , liquide; <i>melt</i> , fondu; $M_p$ , point de fusion). .... | 14 |
| <b>Figure 8.</b> Domaine d'énergies réticulaires calculé pour l'axitinib. <sup>27</sup> Chaque point représente une énergie réticulaire et une densité pour une structure cristalline prédite. Le rang correspond aux énergies relatives de l'ensemble des formes prédites. ....   | 17 |
| <b>Figure 9.</b> Différents habitus cristallins illustrés sur un cristal hexagonal. <sup>32</sup> .....  | 20 |
| <b>Figure 10.</b> Habitus des cristaux de danthron de la forme FI, de la forme FII et du solvate d'acide acétique (gauche à droite). <sup>35</sup> .....   | 20 |
| <b>Figure 11.</b> Images du 2,6-diamino-3,5-dinitropyrazine-1-oxide (LLM-105) cristallisé dans (a) eau, (b) méthanol, (c) acide acétique, (d) nitrométhane, (e) acétate d'éthyle, (f) éthanol, (g) dichlorométhane, (h) <i>o</i> -dichlorobenzène et (i) toluène. <sup>36</sup> .....  | 21 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 12.</b> Courbes DSC des polymorphes du barbitale (10 °C/min). Les chiffres romains représentent les polymorphes du barbitale. Le thermogramme de la forme V est agrandi afin de mettre en évidence la transition V à III. <sup>39</sup> .....   | 23 |
| <b>Figure 13.</b> (a) Spectres infrarouges et Raman du CO <sub>2</sub> possédant une symétrie moléculaire de D <sub>4h</sub> comparé aux spectres de CO <sub>2</sub> avec une symétrie de site de C <sub>2v</sub> (b) Spectres infrarouge et Raman de molécules de CO <sub>2</sub> hypothétiques avec une symétrie de site C <sub>2v</sub> . <sup>40</sup> Les changements dans le spectre sont montrés lorsqu'une paire couplée de ces molécules hypothétiques relève d'une symétrie C <sub>2v</sub> . .....   | 25 |
| <b>Figure 14.</b> Spectres Raman des formes I et III de référence de la carbamazépine. <sup>41</sup> .....  | 26 |
| <b>Figure 15.</b> PXRD du solvate d'éthanol et de la forme II de la spironolactone. <sup>45</sup> Le solvate d'éthanol et la forme II sont obtenus à une haute super-saturation et faible super-saturation respectivement, tandis que l'échantillon de phases mixtes est obtenu à une moyenne super-saturation par refroidissement rapide dans l'éthanol. ....  | 28 |
| <b>Figure 16.</b> (a) Structure moléculaire du composé <b>A</b> avec les atomes identifiés. (b) Motif d'association de liaisons hydrogène entre deux molécules <b>A</b> . (c) Empilement de <b>A</b> représenté sur l'axe c. <sup>46</sup> .....  | 29 |
| <b>Figure 17.</b> Exemples de molécules explosives polymorphiques.....  | 32 |
| <b>Figure 18.</b> Structure moléculaire de l'ATPH.....  | 34 |
| <b>Chapitre 2. La chimie surprenante de la 6-azidotétrazolo[5,1-a]phtalazine : ce qu'un prétendu produit naturel révèle sur le polymorphisme des explosifs</b>  |    |
| <b>Figure 1.</b> Computed energy profile (red dashes) showing $\Delta G^\circ$ (in kcal mol <sup>-1</sup> at 298 K) for the gas-phase isomerization of ATPH (azidotetrazole <b>2</b> ) to give symmetric diazide <b>6</b> and bis(tetrazole) <b>7</b> , with a second profile (blue dashes) corresponding to rotation around the C-N <sub>3</sub> bond of ATPH. TS1, TS2, and TS3 identify the transition states for the interconversions. All calculations used DFT at the B3LYP/6-31+G(d,p) level. Atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and nitrogen in blue..... | 50 |
| <b>Figure 2.</b> Surface electrostatic potentials of ATPH, diazide <b>6</b> , and bis(tetrazole) <b>7</b> . Atoms of carbon, hydrogen, and nitrogen appear in their standard colors. Electron densities were obtained by calculations at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory, and the electrostatic potentials in atomic units were mapped on isodensities of 0.0004 e/Å <sup>3</sup> . ....  | 51 |

**Figure 3.** Representations of the structure of Form I of ATPH.<sup>7</sup> (a) Image showing a central molecule (red) and all intermolecular N···N interactions of its azido group that bring atoms of nitrogen closer together than the sum of their van der Waals radii (3.10 Å). The interactions are indicated by broken lines, with interatomic distances given in Å. Other short contacts of the central molecule are omitted. (b) View of the structure along the *c*-axis showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors. .... 53

**Figure 4.** Representations of the structure of Form III of ATPH. (a) Image showing a central molecule (red), its six primary neighbors, and their key N···N and C–H···N interactions. All contacts that bring atoms closer together than the sum of their van der Waals radii are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å. (b) View of the structure along the *b*-axis showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors..... 57

**Figure 5.** Representation of the structure of Form IV of ATPH, showing part of a sheet viewed approximately along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their normal colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å. .... 58

**Figure 6.** Representations of the structure of Form V of ATPH. (a) Image showing a central molecule (red), its four primary neighbors, and their close contacts. Key interactions are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å. (b) View of the structure showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors..... 60

**Figure 7.** Representation of the structure of Form VI of ATPH, showing part of a sheet viewed along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their standard colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å..... 62

**Figure 8.** Representation of the structure of Form VII of ATPH, showing part of a sheet viewed along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their standard colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···H distances given in Å. .... 63

**Figure 9.** Percentage contributions made by various interactions to the Hirshfeld surfaces of molecules of ATPH in the five polymorphs with  $Z' = 1$ ..... 66

**Figure 10.** Two-dimensional unfiltered and filtered fingerprint plots of the Hirshfeld surfaces corresponding to molecules of ATPH in the five polymorphs with  $Z' = 1$ . The 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 blue to red as the frequency increases. .... 68

**Figure 11.** (a) Plot showing the energies and densities of crystal structures of ATPH as predicted using an empirically parametrized force field with atomic multipole electrostatics. The polymorphic landscape was explored for structures with  $Z' = 1$  in the 25 most frequently observed space groups, and with  $Z' = 2$  in the 5 most frequently observed space groups. ATPH was held in its optimized planar gas-phase conformation. Each plotted point represents a predicted polymorph, and the color identifies the space group according to the legend. (b) Analogous plot after re-optimization at the periodic DFT-D level of theory. The structures that were optimized were taken from the 1.195 kcal mol<sup>-1</sup> low-energy window of the initial CSP. Structures corresponding to the observed Forms I, II, III, IV, V, and VI are labeled. .... 72

**Figure 12.** DSC curves corresponding to  $Z' = 1$  Forms I, III, IV, V, and VI of ATPH. The heating rate was 10 °C/min, and aluminium pans used for the measurements were sealed manually to avoid pressure-induced polymorphic transformations. In the case of Form IV, an enlarged view of the region near 140 °C is provided to show the transition to Form V. .... 76

**Figure 13.** Representative variable-temperature powder X-ray diffraction patterns showing the thermal transformation of Form I of ATPH into Form V. .... 77

**Figure 14.** (a) Overlay of two predicted crystal structures of ATPH that have been re-optimized by periodic DFT-D. The structure shown in pink wireframe corresponds to observed Form I, and the structure shown with atoms in standard colors is that of the undiscovered low-energy  $P2_12_12_1$  analogue. (b) Predicted crystal structure of the unobserved low-energy  $Pca2_1$  polymorph of ATPH after periodic DFT-D re-optimization. The image shows the herringbone packing of tapes, with short N··N and N··H contacts indicated by broken lines. .... 80

### Chapitre 3. Conclusions et perspectives

**Figure 1.** Traces DSC enregistrées en chauffant des échantillons de la griséofulvine à 5 °C/min.<sup>8e</sup>  
Run 1 : forme I cristalline. Run 2 : fondu de la forme I vitrifié. Run 3 : fondu de la forme I vitrifié recuit pendant 600 min à 190 °C. .... 100

**Figure 2.** Images des neufs polymorphes du nicotinamide par microscopie optique polarisée obtenus par cristallisation à l'état fondu différentes températures de nucléation.<sup>2e</sup> ..... 101

### Annexes 1. Information supplémentaire du chapitre 2



|   |     |
|---|-----|
| <b>Figure S1.</b> Reciprocal space reconstituted using <i>MAX3D</i> <sup>7</sup> showing a projection along $a^*$ from the collected diffraction data of Form VIIa (triclinic <i>P</i> 1) with diffuse scattering along the <i>c</i> -axis (blue arrow).....  | 108 |
| <b>Figure S2.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form I of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....                                    | 109 |
| <b>Figure S3.</b> Projection along the <i>a</i> -axis showing the content of one cell of Form I of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....   | 109 |
| <b>Figure S4.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form II of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....                                   | 110 |
| <b>Figure S5.</b> Projection along the <i>a</i> -axis showing the content of one cell of Form II of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....  | 110 |
| <b>Figure S6.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form III of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....                                  | 111 |
| <b>Figure S7.</b> Projection along the <i>c</i> -axis showing the content of one cell of Form III of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size..... | 111 |
| <b>Figure S8.</b> Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form IV of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....                                   | 112 |
| <b>Figure S9.</b> Projection along the <i>a</i> -axis showing the content of one cell of Form IV of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.....  | 112 |

**Figure S10.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form V of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size..... 113

**Figure S11.** Projection along the *b*-axis showing the content of one cell for Form V of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size..... 113

**Figure S12.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the four independent molecules and their corresponding disordered parts in the structure of crystals of Form VII of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. .... 115

**Figure S13.** Projection along the *b*-axis showing several molecular layers aligned along the 1 0 1 direction in the structure of Form VII of ATPH, with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. .... 115

**Figure S14.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the twelve independent molecules in the structure of crystals of Form VIIa of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. .... 118

**Figure S15.** Projection along the *b*-axis showing six adjacent layers stacked along the *c*-axis in the structure of Form VIIa of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size..... 118

**Figure S16.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the eight independent molecules in the structure of crystals of Form VIIb of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. .... 120

**Figure S17.** Projection along the *b*-axis showing eight adjacent layers stacked along the *b*-axis in the structure of Form VIIb of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size. .... 121

**Figure S18.** (a) Zoomed plot showing the energies and densities of crystal structures of ATPH as predicted at the force-field level, using an empirically parameterized repulsion-dispersion method with atomic multipole electrostatics. The polymorphic landscape was explored for structures with  $Z' = 1$  in the 25 most frequently observed space groups and with  $Z' = 2$  in the 5 most frequently observed space groups. ATPH was held in its optimized planar gas-phase conformation. Each plotted point represents a predicted polymorph, and the color identifies the space group according to the legend shown above the plot. (b) Plot showing the energies and densities of crystal structures of ATPH as predicted at the periodic DFT level. ATPH was allowed to energetically relax both its unit cell parameters and its atomic positions. The structures that were optimized were taken from the 1.195 kcal mol<sup>-1</sup> low-energy window of the original CSP. Structures corresponding to observed Forms I, II, III, IV, V, and VI are labeled accordingly. The extra match to Form V is labeled as ID ATP\_optx2-QR-19-1126-3. .... 130

**Figure S19.** Powder X-ray diffraction patterns of crystalline forms of ATPH as measured experimentally..... 132

**Figure S20.** Simulated X-ray powder diffraction patterns calculated using *Mercury*<sup>25</sup> for Forms I–VII of ATPH (Cu K $\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ , FWHM = 0.1°). .... 133

**Figure S21.** Simulated X-ray powder diffraction patterns calculated using *Mercury*<sup>25</sup> for Forms VII, VIIa, and VIIb of ATPH (Cu K $\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ , FWHM = 0.1°)..... 134

**Figure S22.** Thermal transformation of Form I of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction. .... 135

**Figure S23.** Thermal transformation of Form III of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction. .... 136

**Figure S24.** Thermal transformation of Form IV of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction. .... 137

**Figure S25.** Raman spectrum of Form I..... 138

**Figure S26.** Raman spectrum of Form III. .... 138

**Figure S27.** Raman spectrum of Form IV..... 139

**Figure S28.** Raman spectrum of Form V. .... 139

**Figure S29.** Raman spectrum of Form VI..... 140

**Figure S30.** Raman spectrum of Form VII. .... 140

**Figure S31.** IR spectra of selected polymorphs of ATPH..... 141

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figure S32.</b> DSC data for Form I.....   | 145 |
| <b>Figure S33.</b> DSC data for Form III.....   | 145 |
| <b>Figure S34.</b> DSC data for Form IV.....  | 146 |
| <b>Figure S35.</b> DSC data for Form V.....   | 146 |
| <b>Figure S36.</b> DSC data for Form VI.....  | 147 |
| <b>Figure S37.</b> DSC data for Form VII.....   | 147 |
| <b>Figure S38.</b> Beer-Lambert calibration curve for measuring the solubility of ATPH in isopropanol at 25 °C using absorption at $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ nm}$ ( $y = 6397x + 0.1234$ ; $R^2 = 0.9944$ )..... | 148 |

## Liste des abréviations

ATPH: 6-Azidotétrazolo[5,1-*a*]phtalazine

G: Énergie libre de Gibbs

H: Enthalpie

T: Température

S: Entropie

IR: Infrarouge

DSC: *Differential scanning calorimetry*; Calorimétrie à balayage différentiel

$C_{p,m}$ : Capacité calorifique molaire à pression constante

CSD: Cambridge Structural Database

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

SC-XRD: *Single Crystal X-Ray Diffraction*; Diffraction des rayons X sur Cristal Singulier

TATB: 2,4,6-Triamino-1,3,5-trinitrobenzène

2,4,6-TNT: 2,4,6-Triaminotoluène

ESD: *Electrostatic discharge*; décharge électrique

$d_c$ : densité cristalline

HMX: Cyclotétraméthylène-tétranitramine

RDX: 1,3,5-Trinitro-1,3,5-triazine

DNFP: 1,4-Dinitrofurazano[3,4-*b*]pipérazine

PETN: Pentaerythritol tétranitrate

HNIW: Hexanitrohexaazaisowurtzitane

## Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur James D. Wuest de m'avoir donné la possibilité de travailler au sein de son équipe depuis quelques années déjà et ainsi, débiter ma carrière scientifique. Il a une habileté exceptionnelle à partager sa perception des choses et il a éveillé une faim pour la recherche que je ne pensais pas avoir en moi. Ses nombreuses connaissances sur plusieurs secteurs de la chimie font de lui un excellent conseiller lors de chacune de nos discussions. Je suis fier de pouvoir le considérer comme un mentor.

Le Département de chimie de l'UdeM est composé d'excellents conseillers en recherche pour la formation des étudiants. J'ai eu la chance de collaborer avec Éric Dionne, Samir Elouatik, Nicolas Macia, Thierry Maris et Daniel Chartrand. Un remerciement particulier est dû pour Thierry et Daniel, sans qui l'issue de notre article n'aurait jamais vu le jour. Votre aisance au travail rend tout projet cristallographique beaucoup plus plaisant.

Une autre figure importante de mon parcours qui mérite sa propre section de remerciement est Sébastien Néron. Il a été superviseur de mon premier stage dans le groupe Wuest et je n'aurais pas pu demander mieux. C'est un être unique en son genre, possédant l'intellectuel pour entreprendre un projet ambitieux de Ph. D. en plus d'être un fêtard de longues nuits. J'ai hâte de voir la suite de ton parcours, je ne te souhaite que le meilleur.

Je souhaite par ailleurs souligner l'importance de ceux que j'ai pu côtoyer lors de mon passage : Alice, Sophie, Alexandre, Tina, Norbert, Patrick, Nino, Chetna, Johann, Jessica, Abdel, Zachary et Erika. Les moments spéciaux passés à vos côtés sont inoubliables. Ces instants ajoutent une valeur inestimable à ce diplôme. J'espère vous avoir transmis une partie de moi comme vous m'avez transmis une partie de vous.

Je souhaite remercier ma copine Djamila pour son support constant et sa confiance depuis le tout début. Malgré le nombre de fois que je t'ai ennuyé avec mes idées, j'aime me dire que maintenant tu apprécies un peu plus la chimie grâce à moi. Tu es le miroir de mon âme, mon énantiomère.

Enfin, je remercie mon père d'être solide depuis des années afin que je puisse entreprendre des études. Durant ces deux dernières années, tu t'es toujours demandé ce que je faisais à l'université, maintenant je peux enfin te le présenter. Ce n'est que le début papa. Je ne connais pas le chemin, mais je connais la destination : les étoiles.

*non est astra mollis e terris via.*

# **Chapitre 1.**

# **Introduction**

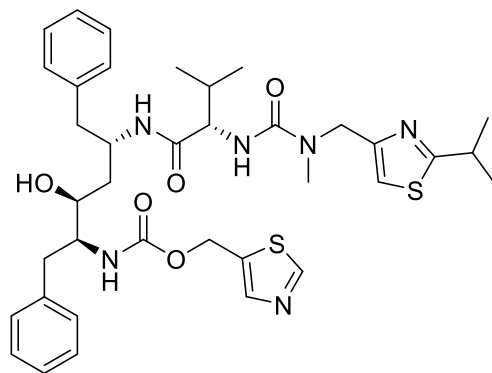


## 1.1 Définition et historique du polymorphisme

Le polymorphisme, issu des mots grecs poly (plusieurs) et morphe (formes), est la capacité des composés à générer plus d'une structure cristalline. La première apparition de ce terme selon l'*Oxford English Dictionary* fut en 1656 dans le monde de la mode stylistique. C'est alors que le mot est utilisé pour une première fois en cristallographie par Mitscherlich en 1822 au travers de son étude de différentes structures cristallines pour des sels d'arséniate et de phosphate. Depuis, de nombreuses définitions lui ont été associées à la suite de nombreux débats, mais celle communiquée par McCrone pour un polymorphe est la plus généralement reconnue : « une phase cristalline solide d'un composé résultant de la possibilité d'au moins deux arrangements différents de molécules de ce composé à l'état solide. »<sup>1</sup> Le premier cas historique de polymorphisme accepté par la communauté est celui du benzamide, établi par Wöhler et von Liebig en 1832.<sup>2</sup> Par l'observation d'une masse blanche composée d'aiguilles mousseuses se transformant rapidement en cristaux rhombiques stables, le concept du polymorphisme est né. Plus d'un siècle plus tard, l'hypothèse de Wöhler et de von Liebig est confirmée par la résolution structurale de la forme stable I en 1959,<sup>3</sup> suivie de la caractérisation partielle de la forme instable II plus récemment.<sup>4,5</sup>

Il y a 50 ans, les chimistes du domaine pharmaceutique acceptaient généralement le principe que comprendre la chimie moléculaire d'un médicament était suffisant pour sa formulation et ses tests cliniques. Au fil du temps, de nombreuses publications ont mis en évidence que la performance globale d'un médicament est étroitement liée, entre autres, à sa structure cristalline et à la morphologie des cristaux.<sup>6</sup> L'apparition des techniques d'analyse par la diffraction des rayons X a doté les chimistes d'une capacité incontournable pour la détermination de structures cristallines en trois dimensions. À l'aide d'un cristal singulier, les chercheurs ont été dotés de la capacité à distinguer et à caractériser les polymorphes de manière irréfutable. L'importance du polymorphisme s'étend aujourd'hui sur tous les domaines pratiques employant des composés sous forme solide, comme les produits agrochimiques, les pigments, les aliments, les agents pharmaceutiques et les explosifs.<sup>1</sup> La possibilité de moduler les propriétés physico-chimiques, en plus des aspects légaux et économiques, est un facteur important qui fait de la recherche sur le polymorphisme une tâche essentielle. Un exemple récent démontrant l'impact du polymorphisme dans le milieu pharmaceutique est celui du ritonavir. Découvert par Abbott Laboratories en 1992 et commercialisé en 1996 sous la forme I semi-solide, le ritonavir s'est

transformé en une deuxième forme beaucoup moins soluble en cours de production et ce nouveau produit final échouait aux tests de solubilité requis. La nouvelle forme II s'est répandue dans la majorité des capsules, nécessitant sa reformulation complète et mis la compagnie sous une immense crise financière.<sup>7</sup>

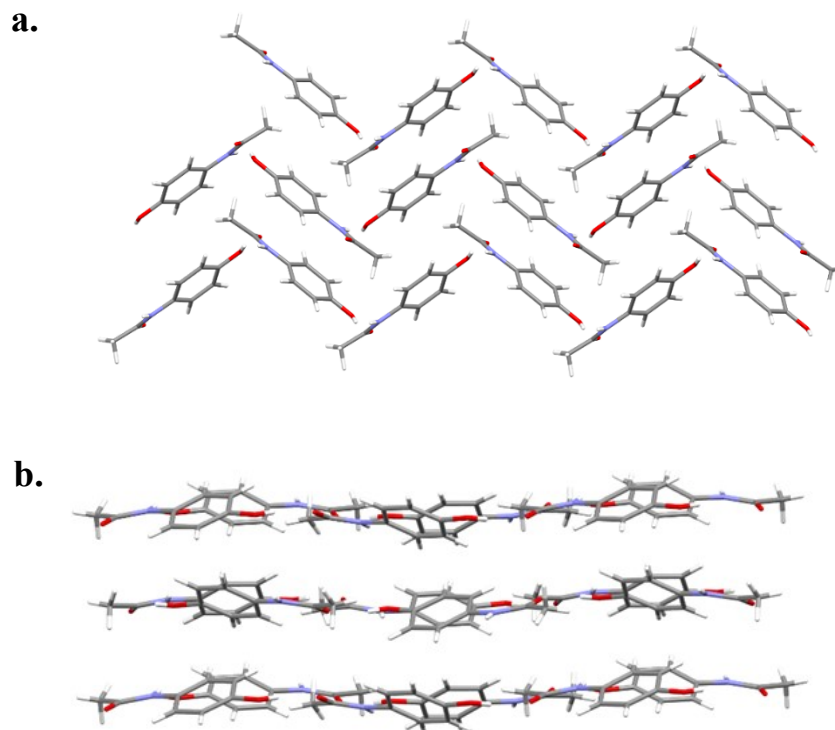
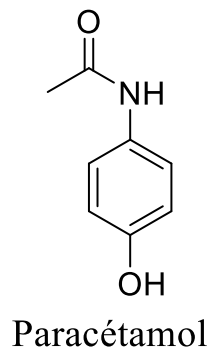


**Figure 1.** Structure moléculaire du ritonavir.

## 1.2 Concept de polymorphisme

Le polymorphisme est la conséquence des molécules pouvant cristalliser de sorte à différer à quelques détails près sur leur conformation ou leur empilement, créant de nouveaux espaces relatifs des molécules individuelles par rapport à leurs voisins. La capacité d'une substance d'exister avec plus d'une forme cristalline est théoriquement accessible pour tous les composés. Selon une déclaration fameuse et importante de McCrone sur le polymorphisme, « ...chaque composé a des formes polymorphiques différentes et, en général, le nombre de formes connues pour un composé donné est proportionnel au temps et à l'énergie consacrés à la recherche sur ce composé. »<sup>8</sup>

Le paracétamol, connu sous le nom commercial Tylenol©, est l'un des médicaments antipyrétiques et antalgiques les plus couramment utilisés. Le composé possède deux modifications structurales qui favorisent l'empilement de feuilles moléculaires par des interactions de van der Waals. La forme stable I se distingue par une modification en forme de zigzag, tandis que la forme métastable II priorise la planéité (figure 2).

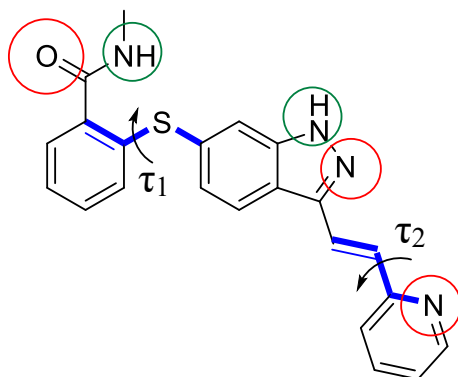


**Figure 2.** Motifs d'empilement des polymorphes du paracétamol.<sup>9</sup> (a) Forme I. (b) Forme II.

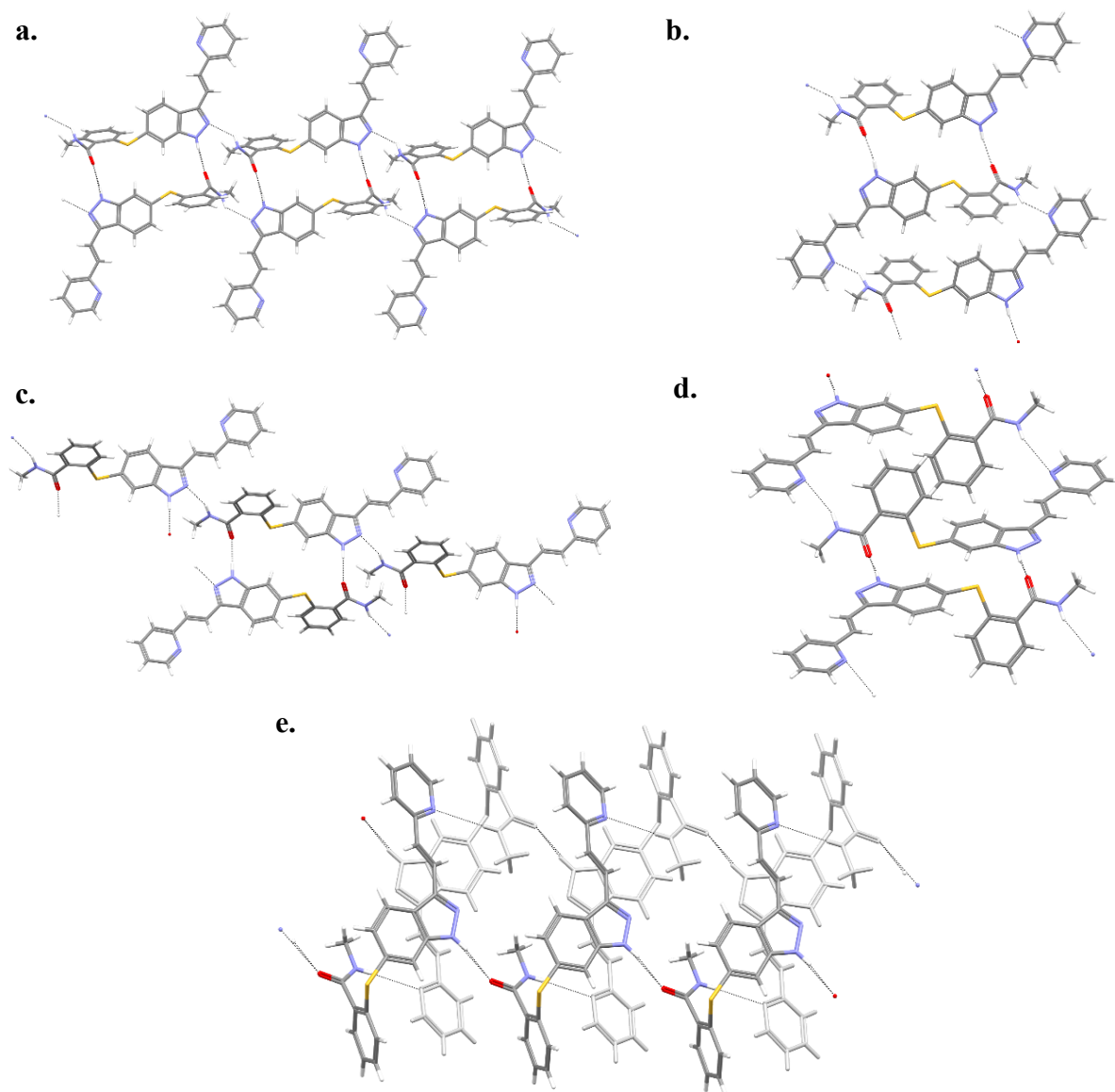
En plus de différer visuellement par leur morphologie, ces structures du paracétamol possèdent des propriétés physico-chimiques bien distinctes. L'empilement de la forme II est facilement compressible, mais la structure est difficilement isolable. En effet, obtenir la forme II pure est une tâche complexe et délicate par sa nature instable qui permet une transition rapide vers la forme I. Le chauffage lent de la forme I vitrifiée, obtenue par refroidissement brusque du solide fondu, donne accès à la cristallisation de la forme II. Elle doit être protégée de l'humidité, de la pression mécanique et de la présence de solvant résiduel afin de limiter sa transition polymorphique.<sup>10</sup> En conséquence, la commercialisation du paracétamol par les industries pharmaceutiques nécessite d'utiliser la forme I moins dense, en passant par une étape de granulation humide préalablement à sa compression.

Deux types de polymorphisme sont observés : le polymorphisme d'empilement et celui de conformation. Comme illustré ci-dessus pour le cas du paracétamol, les polymorphes d'empilement ont des conformations moléculaires quasi-identiques, mais différentes interactions intermoléculaires interviennent pour provoquer un nouveau motif d'empilement. En ce qui a trait aux polymorphes conformationnels, ceux-ci sont causés par la rotation autour d'une ou plusieurs liaisons simples. Ces possibilités d'orientation dans l'espace promeuvent l'accès à de nouveaux motifs d'association, ce qui affecte l'empilement global de la structure cristalline finale.

L'axitinib possède deux donneurs et trois accepteurs de ponts hydrogène (figure 3). Les deux paramètres de torsion  $\tau_1$  et  $\tau_2$  lui confèrent une multitude d'orientations accessibles dans l'espace. Tous les cinq polymorphes contiennent des liaisons hydrogène entre l'unité pyrazole (donneur) et l'unité benzamide (accepteur). Cependant, les formes I et VI possèdent aussi des motifs de ponts hydrogène entre le benzamide (donneur) et le pyrazole (accepteur), tandis que les formes IV, XXV et XLI forment une interaction entre le benzamide (donneur) et la pyridine (accepteur) (figure 4).



**Figure 3.** Structure moléculaire de l'axitinib. Les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène sont représentés par un cercle vert et rouge respectivement.  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont les paramètres de rotation.



**Figure 4.** Motifs d'empilement cristallin des formes anhydres de l'axitinib.<sup>11</sup> (a) Forme I. (b) Forme IV. (c) Forme VI. (d) Forme XXV. (e) Forme XLI. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes noires pointillées. Les atomes de carbone, soufre et d'oxygène sont représentés en gris, jaune et rouge respectivement selon les standards cristallographiques.

## 1.3 Interactions intermoléculaires

Un cristal est un solide dont la structure atomique est ordonnée et périodique dans les trois directions de l'espace. Les interactions non covalentes correspondent aux forces qui régissent la cohésion moléculaire. L'analyse et la compréhension des structures cristallines sont souvent guidées par l'évaluation des distances interatomiques entre les molécules. Une interaction non covalente importante est typiquement présente lorsque les distances sont inférieures à la somme de leurs rayons de van der Waals.<sup>12</sup>

Les forces d'interactions non covalentes sont plus faibles que celle pour les interactions covalentes, qui peuvent varier entre 150 kJ/mol et 450 kJ/mol pour des liaisons simples. Les interactions non covalentes incluent les interactions ioniques, les interactions dipolaires, les ponts hydrogène, le recouvrement des électrons  $\pi$ , les forces de van der Waals et les forces hydrophobes (tableau 1). Les interactions non covalentes se situent entre 2 kJ/mol pour les forces de van der Waals jusqu'à 300 kJ/mol pour les interactions ion-ion.

- Les interactions ioniques et dipolaires sont divisées en trois catégories : 1) interaction ion-ion, 2) interaction ion-dipôle et 3) interaction dipôle-dipôle. Les ions sont des entités chargées positivement ou négativement et leur interaction est de nature non directionnelle. Les dipôles sont issus de la différence d'affinité électronique des atomes au sein d'une molécule, créant des régions hétérogènes en densité électronique. Les dipôles doivent s'orienter de sorte à aligner efficacement leur région pauvre ou riche en électrons avec un deuxième ion ou dipôle complémentaire.
- Les liaisons hydrogène sont les interactions non covalentes par excellence, par leur force et leur haut caractère directionnel. Cette interaction dipôle-dipôle est composée d'un donneur et d'un accepteur de liaison hydrogène, typiquement les atomes électronégatifs. L'hydrogène étant électro-déficient est compris entre les deux.
- Les interactions  $\pi$  surviennent dans les composés aromatiques entre des anneaux parallèles ou perpendiculaires. Pour les deux cas, le nuage électronique  $\pi$  riche en électrons au centre d'un système aromatique interagit avec le cadre  $\sigma$  pauvre en électrons.

- Les interactions de van der Waals sont les résultats de la fluctuation de la distribution d'électrons entre des molécules voisines. Le mouvement d'électrons dans le nuage électronique crée des dipôles instantanés positifs et négatifs, ce qui alignera deux molécules voisines de charges opposées par attraction.

**Tableau 1.** Résumé des interactions non-covalentes intermoléculaires.<sup>13</sup>

| Interaction        | Force (kJ/mol)                                    | Exemple                                     |
|--------------------|---|---|
| Ion-ion            | 200-300   | Chlorure de tétrabutylammonium              |
| Ion-dipôle         | 50-200  | 15-couronne-5 de sodium                     |
| Dipôle-dipôle      | 5-50  | Acétone                                     |
| Liaisons hydrogène | 4-120   | Eau   |
| Cation- $\pi$      | 5-80  | $K^+$ et benzène                            |
| $\pi$ - $\pi$      | 0-50  | Benzène et graphite                         |
| van der Waals      | < 5 kJ/mol, variable selon l'air de surface       | Argon; empilement des cristaux moléculaires |
| Hydrophobe         | Relatif à l'énergie d'interaction solvant-solvant | Cages moléculaires de cyclodextrine         |

Les forces d'intérêt pour le chapitre 2 de ce mémoire sont principalement celles des dipôles-dipôles, spécifiquement pour les contacts polarisés  $N\cdots N$  et  $C-H\cdots N$ .

## 1.4 Aspects thermodynamiques

### 1.4.1 Énergie libre de Gibbs

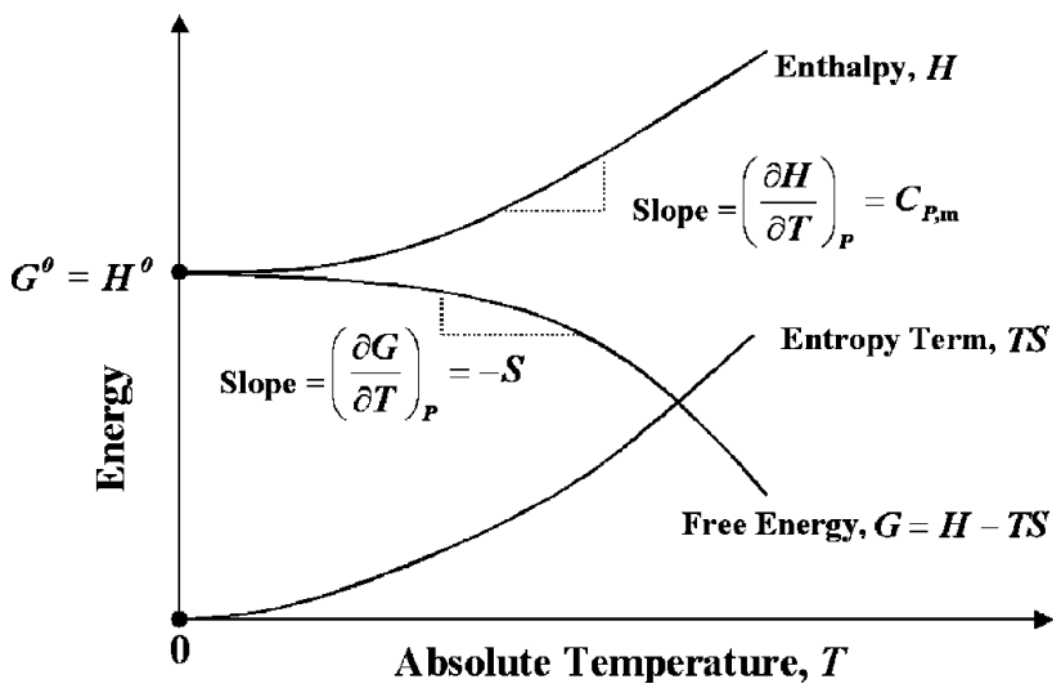
Les différentes structures cristallines des polymorphes d'un système impliquent des variations d'angles et de distances intermoléculaires et interatomiques. Ainsi, la somme globale d'énergies interactionnelles en sera affectée, car elle dépend directement de la distance relative et de l'orientation entre les molécules. L'ensemble des contributions thermodynamiques décrivant un cristal est décrit par l'énergie libre de Gibbs.

$$\text{Équation (1)} \quad G = H - TS$$

$$\text{Équation (2)} \quad \text{où } H = U + PV$$

G est l'énergie libre de Gibbs, H l'enthalpie, T la température et S l'entropie. Le potentiel thermodynamique G du système est relié à H et S. L'enthalpie est une fonction d'état d'une grandeur extensive décrivant la quantité d'énergie totale du système pour une température et une pression donnée, tandis que l'entropie est une fonction d'état décrivant le désordre du système.<sup>14</sup> La troisième loi de la thermodynamique stipule qu'à la température zéro absolu ( $T = 0 \text{ K}$ ), la valeur de TS d'un cristal parfaitement ordonné est nulle, donc G est équivalent à H. Lors de la prise de mesures de H à une pression constante, le facteur pression-volume est considéré négligeable et  $H \approx U$ . Avec ces estimations, il est possible de tracer, à l'aide de techniques analytiques thermiques comme la calorimétrie à balayage différentiel (DSC), un diagramme d'énergie (G) en fonction de la température décrivant l'évolution d'énergie d'un système cristallin (figure 5).





**Figure 5.** Diagramme énergie-température d'un solide cristallin sous pression constante.<sup>15</sup> (G, énergie de Gibbs; H, enthalpie; S, entropie; T, température; Slope, pente;  $C_{p,m}$ , capacité calorifique molaire à pression constante)

L'enthalpie isobare augmente proportionnellement à la température avec une pente associée à la capacité calorifique molaire  $C_{p,m}$ . Le terme entropique est toujours positif comme stipulé par la troisième loi de la thermodynamique. L'énergie libre G isobare décroît avec l'augmentation de température due à la valeur négative de sa pente ( $-TS$ ). À la température zéro absolu, l'énergie libre  $G^0$  du système est équivalente à  $H^0$  comme mentionné plus haut. Ainsi, la forme la plus stable thermodynamiquement à  $T=0$  K correspond à la forme cristalline possédant l'enthalpie la plus basse.

Chaque forme cristalline d'un système polymorphique possède une enthalpie différente. Celle-ci est reliée à l'énergie interne U et à la pression par volume PV. L'énergie interne U d'un système cristallin comporte plusieurs contributions d'énergie et certaines de ses variables vont précisément distinguer deux polymorphes. Elles seront en lien avec l'environnement moléculaire respectif de chaque molécule individuelle et de leur conformation, soit : l'énergie réticulaire,

l'énergie de vibration des molécules autour de leur point d'équilibre au sein de la maille cristalline, l'énergie liée aux différentes conformations possibles d'une molécule et l'énergie de vibrations intramoléculaires.<sup>14</sup>

La tendance générale, en ce qui concerne les valeurs d'énergie pour les polymorphes d'une molécule donnée, est que les polymorphes isolables et caractérisables varient très peu ( $\leq 4-8$  kJ/mol), tandis que les formes plus hautes en énergie sont difficilement accessibles.<sup>1,16</sup>

### **1.4.2 Mécanisme de cristallisation : thermodynamique vs cinétique**

La formation de cristaux en contact avec une solution comporte trois étapes, soit la formation d'une solution super-saturée, la nucléation de la cristallisation et la croissance des cristaux. La super-saturation dans un solvant est atteinte de plusieurs façons : par refroidissement ou chauffage du milieu, par évaporation du solvant, par changement du pH ou par altération de plusieurs autres conditions expérimentales. La super-saturation est la force motrice pour la création d'un premier point de nucléation, qui est un amas de molécules rassemblées par diffusion pour former un ensemble supramoléculaire ordonné initial. La nucléation est catégorisée en deux classes : primaire (homogène et hétérogène) et secondaire.<sup>17</sup>

#### Nucléation primaire

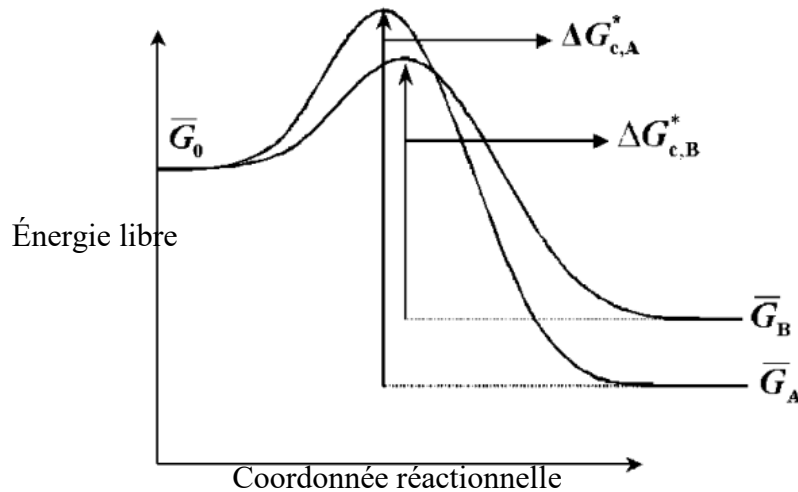
- Nucléation homogène : Formation d'un premier cristal spontané sans surface favorable de nucléation. Ce phénomène est issu de la diffusion seule des molécules. La nucléation homogène se produit rarement parce qu'elle possède une forte barrière d'activation.
- Nucléation hétérogène : Formation d'un premier cristal à la surface d'une particule insoluble comme des impuretés, à la surface des poussières ou à la surface du contenant. Ces sites étrangers facilitent la nucléation en diminuant son coût énergétique.

#### Nucléation secondaire

- La croissance cristalline s'effectue en contact avec un cristal ou un ensemencement cristallin.

Le mécanisme et la vitesse de croissance dépendent de facteurs internes (comme la structure moléculaire) et de facteurs externes (comme la super-saturation).<sup>18</sup> La nucléation et la croissance d'une forme spécifique sont directement influencées par les propriétés thermodynamiques et cinétiques des systèmes polymorphiques. Le polymorphe possédant l'énergie libre la plus basse dans un ensemble de conditions précises est appelé la forme thermodynamique, tandis que les formes moins stables dans ces mêmes conditions sont des formes métastables, caractérisées par un minimum local d'énergie.<sup>11</sup>

La figure 6 illustre un système dans lequel le polymorphe A est la forme thermodynamique, tandis que le polymorphe B est la forme cinétique. L'énergie libre  $G_A$  étant plus basse que  $G_B$ , la forme A est la plus stable. Cependant, son énergie libre d'activation  $\Delta G_A$  est plus importante que  $\Delta G_B$ , donc A se forme moins rapidement.



**Figure 6.** Barrière énergétique associée à la cristallisation de polymorphes hypothétiques A et B.<sup>15</sup>  $\Delta G_{c,A}^*$  et  $\Delta G_{c,B}^*$  correspondent à l'énergie d'activation.

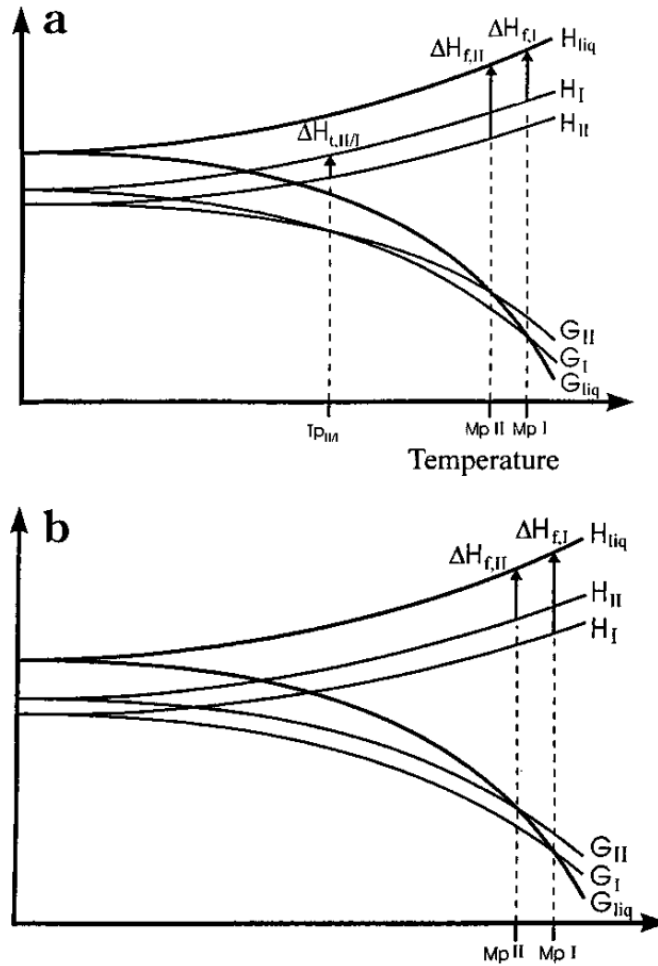
La « loi » d'Ostwald stipule que lors d'une cristallisation, le système passe souvent d'un état haut en énergie à un état plus bas en énergie.<sup>19</sup> Ceci implique que les polymorphes métastables apparaissent souvent en premier et se transforment par la suite en la forme la plus stable par dissolution/recristallisation. Les formes métastables peuvent persister en milieu dépendamment de leur taux de transformation et de l'énergie d'activation correspondante. On pourrait penser au diamant comparativement au graphite qui sont tous les deux des polymorphes (allotropes) du

carbone. Le graphite est la forme la plus stable du carbone et sa transformation en diamant requiert des conditions extrêmes de pression et de température sur des milliers d'années. Une fois le diamant formé et creusé par l'homme, cette forme métastable du carbone persiste indéfiniment à cause de l'importante barrière cinétique de transformation.

Les conditions menant à la formation du produit favorisé thermodynamiquement sont les conditions dans lesquelles un équilibre est maintenu ou sensiblement maintenu. Les conditions favorisant un produit cinétique sont les résultats de situations où l'équilibre n'est pas une force en jeu. Comme exemples de conditions thermodynamiques, on peut se référer à une évaporation lente, un refroidissement contrôlé ou une diffusion lente d'un solvant dans un autre. Ces pratiques installent une évolution douce et progressive des processus de nucléation et de croissance, ce qui favorise la conservation d'un équilibre. En ce qui a trait à des cristallisations cinétiques, les expériences concevables sont avec un haut degré de super-saturation, une évaporation rapide de solvant ou un refroidissement brusque d'une solution ou d'un composé fondu.<sup>1</sup>

### 1.4.3 Relation énantiotrope et monotrope

Un polymorphe stable thermodynamiquement à une pression et une température donnée ne l'est pas catégoriquement sur l'ensemble des conditions de température et de pression possible. En conséquence, lorsqu'un polymorphe autrefois stable devient métastable selon les conditions appliquées, celui-ci peut transitionner vers une nouvelle forme plus stable. Deux cas de transitions polymorphiques sont rencontrés : énantiotrope et monotrope. Selon les mêmes principes de la figure 5, l'énergie de Gibbs de chaque polymorphe décroît avec la température. Dans un système énantiotrope, le diagramme d'énergie en fonction de la température (figure 7a) présente un point de croisement entre les stabilités thermodynamiques  $G$  de la forme I et II ( $T_{pII/I}$ ) avant le point de fusion de ces formes respectives. Ce point d'équilibre indique une conversion réversible dans les deux directions de température. Dans le cas d'une relation monotrope (figure 7b), les stabilités thermodynamiques  $G$  coïncident au-delà du point de fusion. Cette transition est dite virtuelle et ne peut que se dérouler depuis la forme instable à la forme stable, soit de la forme II à I (figure 7b), à une température variable. La transition entre ces deux formes est alors irréversible.



**Figure 7.** (a) Diagramme énergie/température : énantiotrope.<sup>20</sup> (G, énergie libre; H, enthalpie;  $\Delta H_f$ , enthalpie de fusion; *liq*, fonte;  $M_p$ , point de fusion;  $T_p$ , point de transition thermodynamique;  $\Delta H_t$ , enthalpie de transition). (b) Diagramme énergie/température : monotropique (G, énergie libre; H, enthalpie;  $\Delta H_f$ , enthalpie de fusion; *liq*, liquide; *melt*, fondu;  $M_p$ , point de fusion).

La relation des stabilités relatives entre polymorphes offre la possibilité de planifier des stratégies de cristallisation pour la préparation d'une forme voulue. Pour un système dimorphique, quatre situations sont envisageables<sup>1</sup> :

- 1- Obtenir la forme thermodynamiquement stable dans un système monotrope : aucune transformation ne peut se dérouler, donc aucune précaution n'est nécessaire pour préserver cette forme. Celle-ci est généralement majoritairement récurrente dans le système.
- 2- Obtenir la forme thermodynamiquement métastable dans un système monotrope : une transformation cinétiquement contrôlée vers la forme stable peut se dérouler. Afin de

prévenir cette situation, des conditions qui réduisent les facteurs favorisant une transformation, comme des températures très basses, doivent être appliquées.

- 3- Obtenir la forme thermodynamiquement stable dans un système énantiotrope : maintenir les conditions thermodynamiques utilisées pour tracer la courbe énergétique G. Ainsi, selon la plage de température, la forme désirée est maintenue sans transition.
- 4- Obtenir la forme thermodynamiquement métastable dans un système énantiotrope : selon le point de transition établi dans le diagramme énergie/température, la forme métastable est obtenue et maintenue sur une plage de températures donnée.

## 1.5 Prédiction des structures cristallines

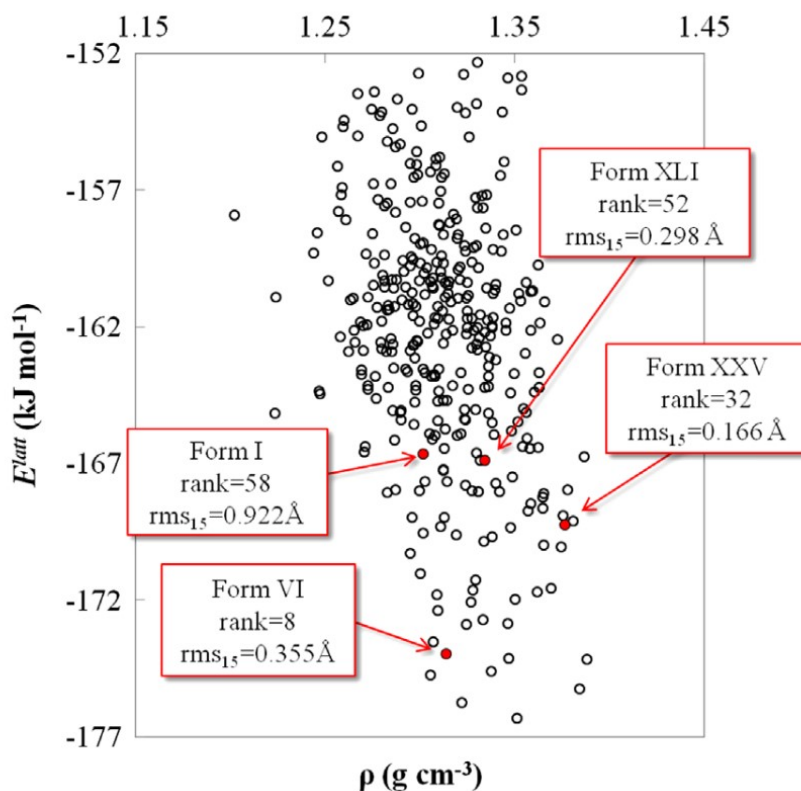
Le calcul des structures est une spécialité théorique en plein essor et apporte une perspective complémentaire pour une compréhension approfondie du phénomène de la cristallisation moléculaire. Cependant, ce domaine est très complexe, surtout par le fait que plusieurs paramètres doivent être analysés par computation avec suffisamment de précision pour distinguer des formes solides qui ne varient en énergie que par quelques kJ/mol. Dans le domaine de la cristallisation, l'intérêt est grand pour développer une approche informatique puissante, capable de prédire la capacité d'une molécule à cristalliser, son potentiel polymorphique et ses propriétés en phase solide. Ainsi, le criblage de molécules possédant des caractéristiques physicochimiques précises serait accessible préalablement à leur synthèse expérimentale.

Dans une analyse computationnelle des polymorphes potentiels, toutes les formes possibles sont typiquement générées dans une plage de valeurs énergétiques et leur énergie relative permet d'identifier la forme stable. La complexité du travail computationnel augmente rapidement avec la grosseur des molécules, le nombre de molécules indépendantes, la flexibilité conformationnelle, la présence de solvant, la taille atomique et d'autres paramètres. L'analyse des molécules organiques est fondamentalement un plus gros défi que celle des composés inorganiques. Les composés organiques participent dans un grand éventail de forces interatomiques, autant du point de vue de l'intramoléculaire par des liaisons covalentes que du point de vue de l'intermoléculaire par des forces non covalentes. Le grand nombre de ces facteurs hautement anisotropiques complexifie les modèles de prédiction, car le cristal final est un résultat de l'ensemble de ces

compromis. Actuellement, les structures cristallines prédites par computation sont modélisées par leur énergie réticulaire ( $G \approx H$ ), tandis que l'analyse devrait se baser sur l'énergie libre ( $G = H - TS$ ), ce qui représente un défi computationnel majeur.<sup>21,22</sup>

De nombreuses études computationnelles se portent sur des molécules pharmaceutiques actives à faible masse molaire possédant peu de centres d'hybridation  $sp^3$ . Ces travaux peuvent généralement identifier les formes polymorphiques connues expérimentalement se situant dans le domaine d'énergie réticulaire minimale évalué.<sup>23-26</sup> Cependant, la détermination de la stabilité relative exacte des polymorphes manque toutefois d'exactitude. Par exemple, il est souvent aperçu que des formes théoriques sont plus stables que certaines formes expérimentales caractérisées. Ce phénomène est la conséquence de plusieurs facteurs, comme le fait que certaines structures deviennent instables lorsque l'on considère les effets entropiques qui déstabilisent les structures calculées.<sup>27</sup>

Adjiman et al.<sup>27</sup> ont présenté les résultats d'une étude de prédiction (figure 8) des structures cristallines de l'axinitib (figure 3). À la suite de nombreuses optimisations computationnelles, avec pour seule information la structure moléculaire, les chercheurs ont réussi à retrouver les quatre formes anhydres de l'axinitib. Par ailleurs, les géométries théoriques modélisées de trois formes sur quatre sont en excellents accords avec celles des formes caractérisées expérimentalement. Un grand nombre de structures prédites possède une faible différence d'énergie et suggère qu'un plus grand nombre de polymorphes pourrait être découvert, ce qui supporte le caractère hautement polymorphique de la molécule. Néanmoins, il a été établi expérimentalement que la forme XLI est la plus stable à température pièce,<sup>28</sup> alors que les résultats computationnels prédisent que la forme XLI se situe au 52<sup>e</sup> rang de stabilité par rapport aux autres formes prédites.



**Figure 8.** Domaine d'énergies réticulaires calculé pour l'axitinib.<sup>27</sup> Chaque point représente une énergie réticulaire et une densité pour une structure cristalline prédite. Le rang correspond aux énergies relatives de l'ensemble des formes prédites.

Malheureusement, la prédiction des formes cristallines potentielles ne donne aucune indication sur leur probabilité d'occurrence en laboratoire. La préparation dirigée de nouvelles formes solides demeure un majeur défi. En effet, seule la stabilité thermodynamique peut être calculée depuis la structure moléculaire. La cristallisation est un processus comprenant aussi les taux de nucléation et de croissance, deux facteurs qui ne peuvent pas être calculés par des méthodes actuelles et qui doivent être compris pour expliquer l'occurrence de certains polymorphes spécifiques.<sup>29</sup>

Une question de grand intérêt dans le cadre des études sur le polymorphisme : Est-ce qu'il est possible de prédire la tendance polymorphique d'une molécule à partir de sa structure moléculaire? Il n'en est pas encore possible, de même que la confirmation que toutes les formes



accessibles expérimentalement soient découvertes ne l'est pas. De nombreuses publications ont cité la flexibilité moléculaire comme étant la source du polymorphisme de nombreuses molécules. Selon le *Cambridge Structural Database* (CSD), la base de données structurales la plus grande au monde pour les composés organiques/organométalliques avec plus d'un million d'exemples, 37% des molécules rapportées sont polymorphiques. Parmi ces composés, les molécules flexibles ont révélé avoir autant de possibilités d'être polymorphiques que les molécules rigides.<sup>30</sup>

## 1.6 Identification et caractérisation

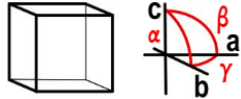
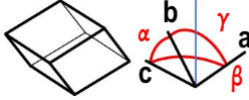
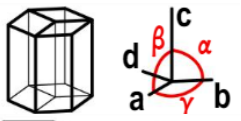
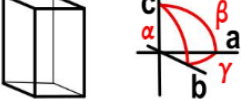
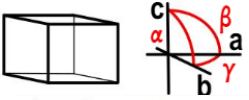
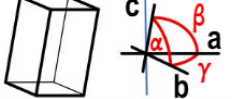
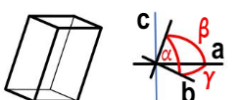
La nature incertaine du polymorphisme est une réalité omniprésente pour les chercheurs qui travaillent avec tout solide cristallin. L'impossibilité de savoir certainement à l'avance l'existence de nouvelles formes, les conditions et les méthodes pour les obtenir, les propriétés de ces formes, et par-dessus tout, la possibilité des polymorphes disparus, soit la disparition d'un polymorphe connu par l'apparition d'une forme plus stable,<sup>1</sup> rendent un projet sur le polymorphisme d'une molécule spécifique ambitieux. Cette section du mémoire est particulièrement développée pour mettre en évidence l'importance de sélectionner des techniques analytiques appropriées pour l'identification et la caractérisation de nouvelles formes. En effet, toutes les propriétés physico-chimiques des polymorphes peuvent varier avec leur arrangement moléculaire. Un large éventail de techniques analytiques à l'état solide est accessible. D'autre part, les techniques présentées dans cette section peuvent être couplées à des variations de température programmées. Les transitions polymorphiques et l'identification des phases sont alors surveillées en temps réel.

Dans le cadre des recherches résumées dans le 2<sup>e</sup> chapitre de ce mémoire, la spectroscopie Raman s'est avérée particulièrement importante pour nos analyses polymorphiques. Sa nature non destructive, rapide et précise pour l'identification de nouvelles formes sur de nombreux échantillons a été essentielle pour le déroulement du projet. Cependant, des chercheurs qui désirent explorer le phénomène du polymorphisme devraient être en mesure d'utiliser toutes les techniques présentées dans les sections suivantes.

### 1.6.1 Microscopie optique : morphologie des cristaux

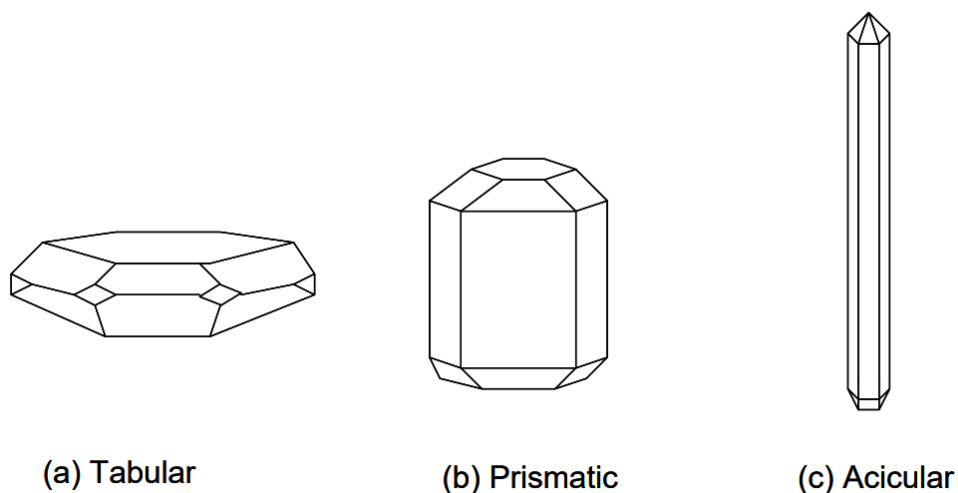
Les cristaux peuvent être classifiés dans sept catégories selon leur réseau cristallin, soit cubique, orthorhombique, tétragonal, trigonal, hexagonal, monoclinique et triclinique (tableau 2). La relation entre les paramètres de maille réfère aux dimensions physiques d'une maille cristalline, soit le motif cristallin décrivant le cristal à l'infini.

**Tableau 2.** Types de systèmes cristallins et leurs paramètres de mailles.<sup>31</sup>

| Système cristallin | Représentation  | Relation entre les paramètres du réseau                            |
|--------------------|---|--|
| Cubique            |    | $a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$                    |
| Tétragonal         |    | $a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$                 |
| Orthorhombique     |   | $a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$              |
| Trigonal           |  | $a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$           |
| Hexagonal          |  | $a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$      |
| Monoclinique       |  | $a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$ |
| Triclinique        |  | $a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$     |

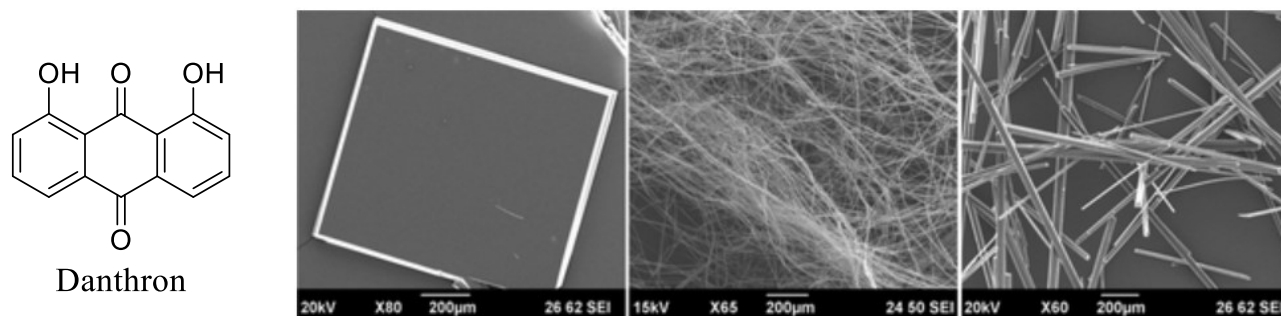
L'habitus d'un cristal caractérise son apparence géométrique externe, tandis que la morphologie représente l'allure d'un cristal selon le développement préférentiel des faces cristallines. Ainsi, deux cristaux peuvent posséder la même morphologie, mais posséder des habitus différents. La croissance rapide d'une face particulière d'un cristal hexagonal prismatique (figure 9b) a pour effet d'allonger le cristal pour lui donner une forme d'aiguille (figure 9c), tandis

que l'atténuation de la croissance d'une face lui donne une forme tabulée (figure 9a). Il est alors imaginable qu'un cristal cubique allongé ait une morphologie d'aiguille similaire à un cristal hexagonal allongé.



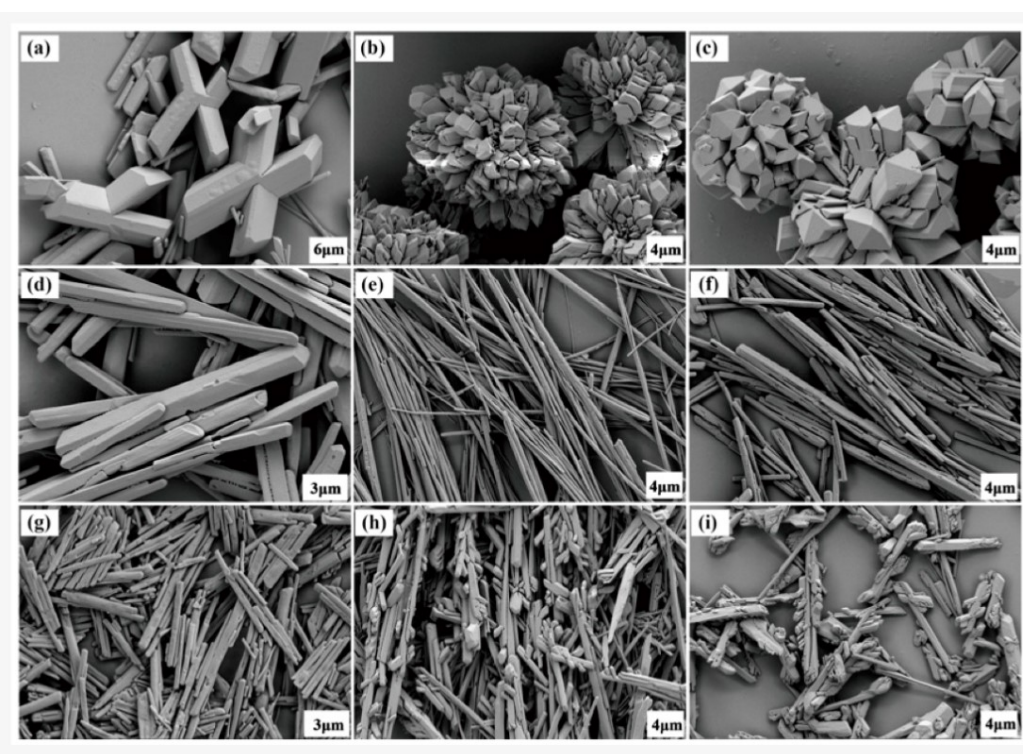
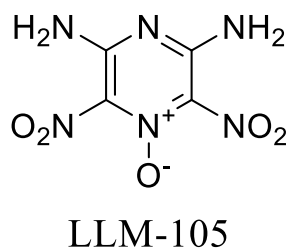
**Figure 9.** Différents habitus cristallins illustrés sur un cristal hexagonal.<sup>32</sup>

La divergence d'arrangements moléculaires entre deux polymorphes va favoriser, en général, le développement préférentiel de certaines facettes cristallines, et ainsi en affecter l'habitus. La littérature nous présente de nombreux exemples où les différences visuelles correspondent à des polymorphes : p-chlorophénol (plaquette losangique/aiguille)<sup>28</sup>, l'acide p-aminobenzoïque<sup>34</sup> (aiguille/prismatique), danthron<sup>35</sup> (figure 10) et bien d'autres.



**Figure 10.** Habitus des cristaux de danthron de la forme FI, de la forme FII et du solvate d'acide acétique (gauche à droite).<sup>35</sup>

La cristallisation sur une face particulière est dirigée par des facteurs internes comme la structure moléculaire en plus des facteurs externes comme les conditions du milieu. Le travail de Li et al.<sup>36</sup> se focalise sur l'adaptabilité de l'habitus du LLM-105, une molécule explosive, dans des conditions similaires de cristallisation par ajout de plusieurs anti-solvants possédant des polarités différentes (figure 11). Dans le cas du méthanol (b), des cristaux sphériques sont générés en amas tandis que pour l'éthanol (f), les cristaux ont l'apparence d'aiguilles. La morphologie et la taille des cristaux du LLM-105 sont par la suite contrôlées par des solvants moins polaires que l'éthanol comme le dichlorométhane (g) dans le cas des aiguilles. Les cristaux sphériques du méthanol s'épaissent avec une variation de groupement fonctionnel du solvant acide acétique (c). Ces phénomènes sont les résultats des interactions solvants-solutés plus importantes en cours de cristallisation lorsque la polarité du solvant augmente.



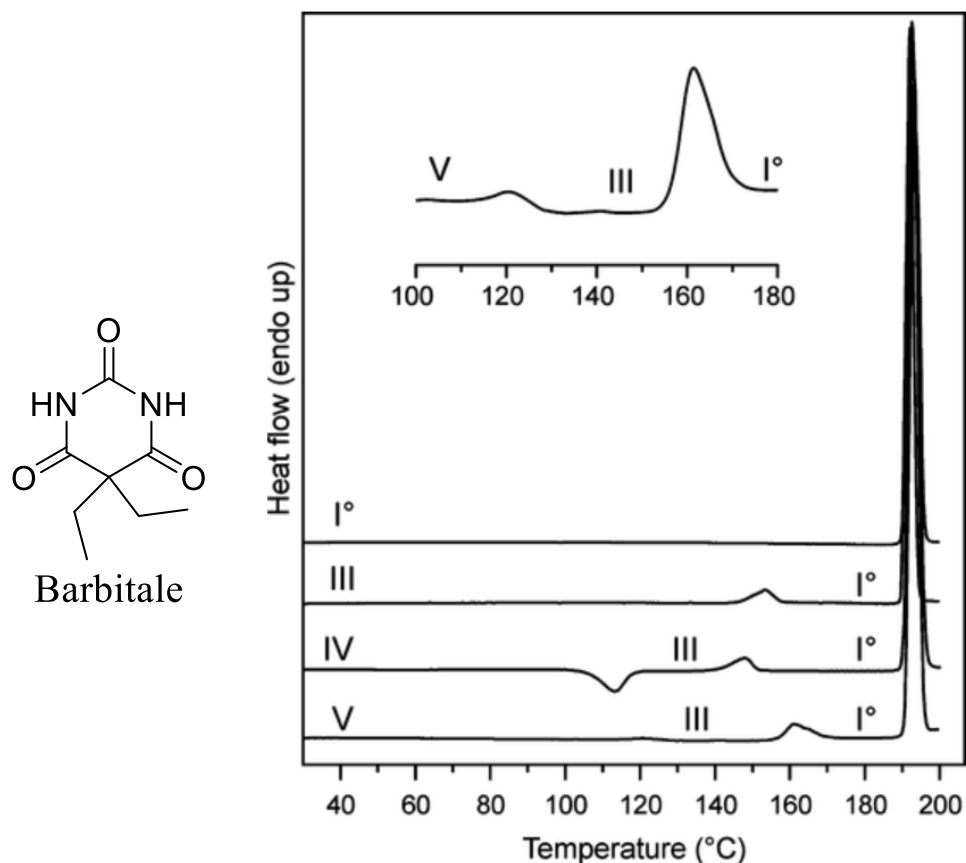
**Figure 11.** Images du 2,6-diamino-3,5-dinitropyrazine-1-oxide (LLM-105) cristallisé dans (a) eau, (b) méthanol, (c) acide acétique, (d) nitrométhane, (e) acétate d'éthyle, (f) éthanol, (g) dichlorométhane, (h) *o*-dichlorobenzène et (i) toluène.<sup>36</sup>

L'évaluation par microscopie optique peut être utilisée comme un indicateur initial pour signaler la présence de nouvelles formes dans des conditions similaires de cristallisation. Cependant, cette technique doit être impérativement couplée à d'autres méthodes analytiques afin de permettre une identification certaine. Comme il a été présenté par les figures ci-dessus, il n'est pas rare qu'un polymorphe possède plus d'une morphologie. D'autre part, deux polymorphes peuvent aussi avoir des morphologies semblables, voire visuellement indistinguables. La description de cristaux est loin d'être une simple tâche dans certains cas, et ce même via un œil entraîné.<sup>1</sup>

Par ailleurs, des différences de couleur entre les polymorphes peuvent être perçues lorsque des systèmes- $\pi$  conjugués étendus sont en jeu, comme le cas du ROY,<sup>37</sup> un surnom donné par ses cristaux de couleurs caractéristiques *red, orange et yellow*.

### 1.6.2 Calorimétrie à balayage différentiel (DSC)

La calorimétrie à balayage différentiel (DSC) analyse le changement de flux de chaleur en fonction de la température. Cette technique nous renseigne quantitativement sur le changement d'enthalpie et sur les températures exactes associées aux transitions.<sup>38</sup> La variation d'enthalpie est obtenue par l'aire sous les courbes qui représente des événements particuliers. Le comportement thermique des polymorphes est une propriété qui a longtemps été utilisée comme l'un des indicateurs principaux de la présence du polymorphisme. En effet, le point de fusion dépend de l'énergie nécessaire pour briser la cohésion entre les molécules à l'état solide, une propriété qui diffère entre les formes cristallines d'un même composé. Lorsqu'un polymorphe est présent, sa conversion en un autre est caractérisée par un pic endothermique (énantiotrope) ou exothermique (monotrope) avant la fonte du solide. Comme il a été présenté à la figure 7 de la section 1.4.3, l'enthalpie de polymorphes respectifs évolue parallèlement avec la température. La conversion de la forme stable vers la nouvelle forme à la température de transition nécessite un apport d'énergie ( $\Delta H$  positif) lors d'une transition énantiotrope, car l'enthalpie de la forme initiale est plus basse à  $T = 0$  K. Par ce fait même, une transition monotrope est exothermique ( $\Delta H$  négatif) due à la transition d'une forme plus haute en enthalpie vers une forme plus basse en enthalpie. Un cas exemple d'analyse DSC du barbitale et de ses polymorphes est présenté à la figure 12.



**Figure 12.** Courbes DSC des polymorphes du barbitale (10 °C/min). Les chiffres romains représentent les polymorphes du barbitale. Le thermogramme de la forme V est agrandi afin de mettre en évidence la transition V à III. <sup>39</sup>

La transformation de la forme III du barbitale en la forme I est illustrée par l'endotherme vers 146 °C, ce qui établit une relation énantiotrope entre les deux. La forme IV passe par une première conversion exothermique à la forme III vers 110 °C (monotrope) suivie de la conversion endothermique attendue de la forme III à la forme I. Finalement, la forme V se transforme en la forme III avec un pic endothermique entre 110-130 °C. On observe globalement que la forme I ne subit pas de transition et que sa température de fusion correspond à l'ensemble des échantillons testés lorsque fondus. À la suite d'expériences de transformation en solution, les chercheurs ont établi que la forme I est la plus stable à température ambiante jusqu'à la température de fusion.

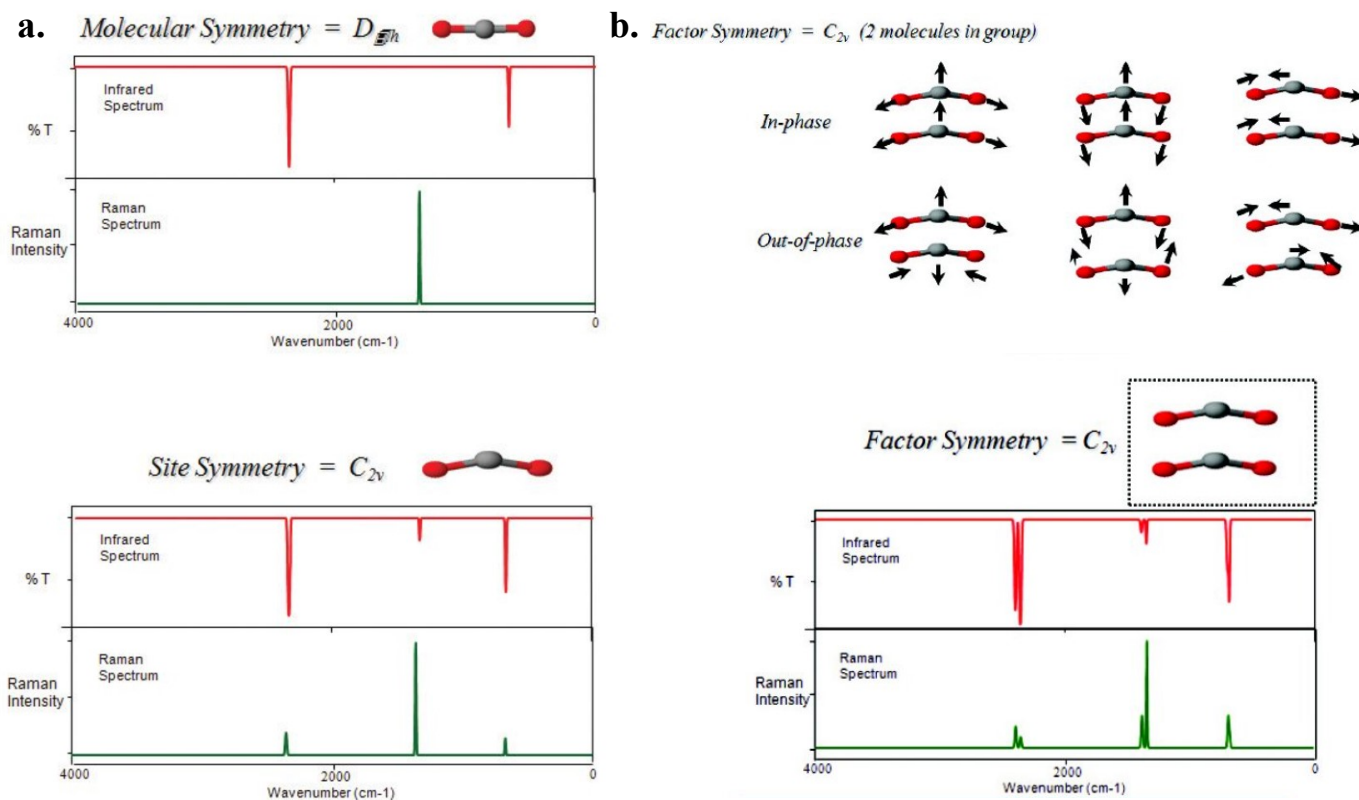
L'identification des phases lors de transitions entre polymorphes peut être réalisée par association de la température de fusion pour une forme donnée. Cependant, comme il est vu pour les formes IV et V de la figure 12, plus d'une transition peut subvenir avant le point de fusion, limitant l'information sur le point de fusion. La DSC est souvent couplée à la microscopie à platine chaude ou la PXRD à température variable, par exemple, pour identifier les phases solides entre les transformations.

### 1.6.3 Techniques vibrationnelles : Infrarouge et Raman

Les méthodes vibrationnelles apportent une nouvelle perspective sur la caractérisation de l'arrangement moléculaire cristallin. L'infrarouge et la Raman sont des techniques complémentaires qui se basent sur l'activation de vibrations des liens covalents interatomiques à la suite d'interactions avec des radiations. Certains modes de vibrations seront actifs et caractérisables en infrarouge, tandis qu'ils seront inactifs en Raman, et vice-versa. La nature des liens étant exactement les mêmes dans un système polymorphique, l'intensité et la fréquence des bandes sont affectées par la conformation et l'environnement moléculaire, ce qui modulent les dipôles et les moments dipolaires des liaisons.<sup>40</sup>

Le spectre vibrationnel d'un composé en phase gazeuse résulte en des bandes provenant des molécules libres, tandis qu'en phase solide, ces molécules interagissent avec les molécules voisines. L'environnement moléculaire cause deux effets, soit la distorsion et le couplage vibrationnel entre deux ou plusieurs molécules. Le CO<sub>2</sub> possède une géométrie linéaire en phase gazeuse avec une symétrie moléculaire D<sub>4h</sub> possédant trois modes de vibration, dont deux sont actifs en infrarouge et un seul en Raman. Dans un cas hypothétique, le CO<sub>2</sub> en phase cristalline diminue en symétrie à cause de la présence de forces intermoléculaires qui plie légèrement la molécule (figure 13a). En conséquence, les trois modes de vibration deviennent actifs en IR et Raman avec des intensités faibles, reflétant une distorsion minime de la symétrie linéaire. Avec la présence d'une deuxième molécule de CO<sub>2</sub> adjacente (figure 13b), leurs trois modes de vibration ont la faculté d'interagir en modephasé ou déphasé. Les vibrations déphasées vont solliciter légèrement plus d'énergie afin d'être activées et leurs fréquences seront légèrement plus hautes.

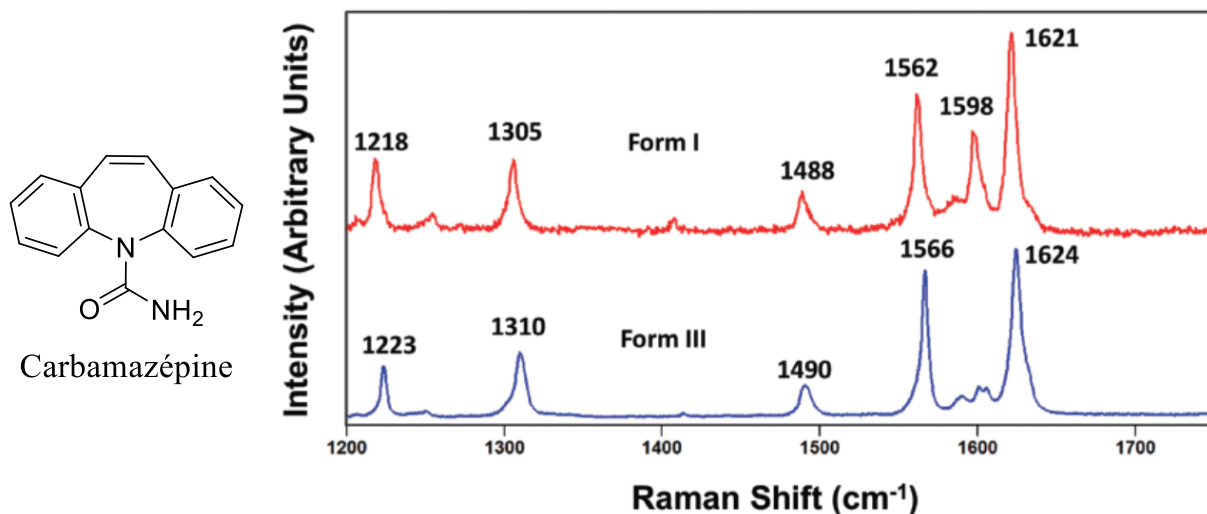
Cette différence énergétique peut être perçue par un dédoublement ou par un changement de la forme du pic comme présentée à la bande 667  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figure 13.** (a) Spectres infrarouge et Raman du  $\text{CO}_2$  possédant une symétrie moléculaire de  $D_{4h}$  comparés aux spectres de  $\text{CO}_2$  avec une symétrie de site de  $C_{2v}$  (b) Spectres infrarouge et Raman de molécules de  $\text{CO}_2$  hypothétiques avec une symétrie de site  $C_{2v}$ .<sup>40</sup> Les changements dans le spectre sont montrés lorsqu'une paire couplée de ces molécules hypothétiques relève d'une symétrie  $C_{2v}$ .

À titre d'exemple d'application pour l'identification de polymorphes, les deux spectres des formes I et III de la carbamazépine sont présentés à la figure 14. On voit que les positions des bandes ne se superposent pas entre les deux formes, indiquant la présence de deux phases solides différentes. Les fluctuations de bandes les plus importantes sont à 1218, 1305 et 1598  $\text{cm}^{-1}$  de la forme I comparativement à la forme III.





**Figure 14.** Spectres Raman des formes I et III de référence de la carbamazépine.<sup>41</sup>

L'interprétation des spectres Raman requiert des concepts et des traitements mathématiques autres que les notions moléculaires spectroscopiques. En ce qui concerne les spectres infrarouges, les bandes vibrationnelles peuvent être associées à des types de liaisons spécifiques, renseignant ainsi sur l'effet du polymorphisme sur les interactions intermoléculaires. Par exemple, différents motifs d'association pour les ponts hydrogène peuvent affecter le nombre et la position des bandes dans le spectre des polymorphes.<sup>42</sup>

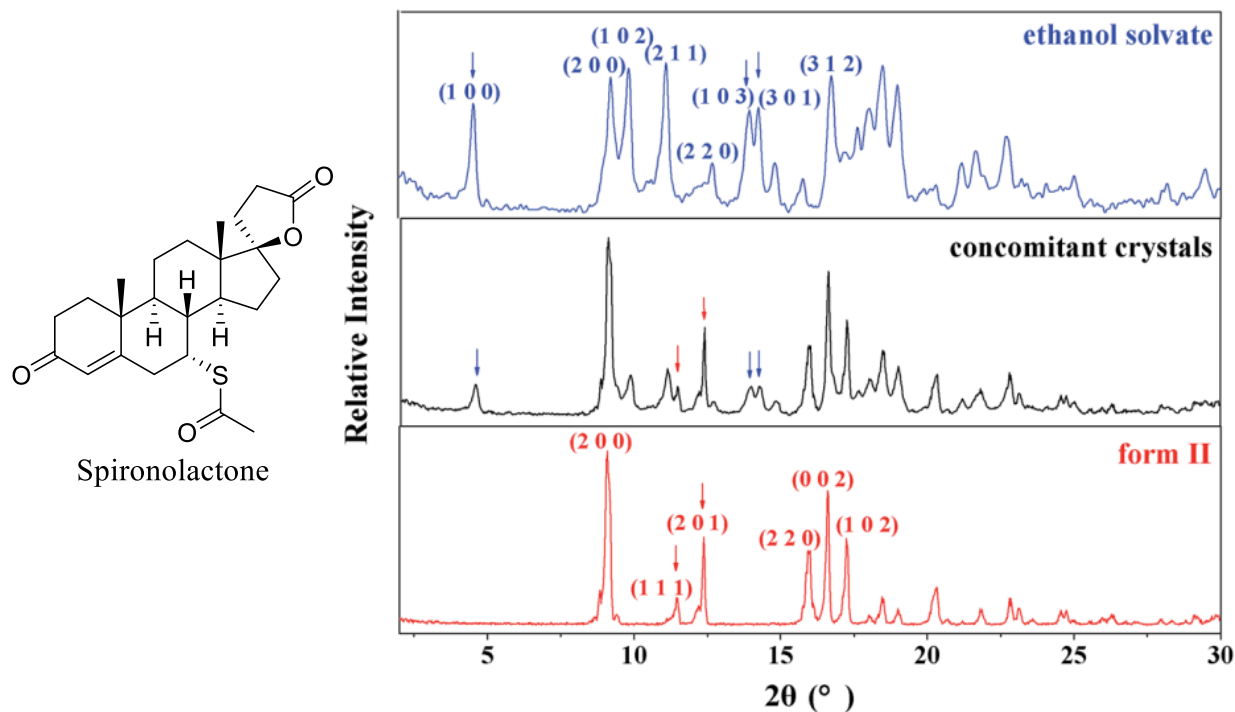
#### 1.6.4 Cristallographie aux rayons X

Les méthodes cristallographiques basées sur la diffraction des rayons X sont les piliers essentiels à la caractérisation et à la confirmation définitive des polymorphes. La diffraction repose sur l'interaction des radiations électromagnétiques, de magnitudes dans la gamme 0,01-10 nm, avec la matière cristalline. Un patron de diffraction en résulte et il est par la suite traité pour en retirer les informations structurales convoitées.<sup>43</sup> Les méthodes se divisent en deux grandes familles, celles de diffraction de poudres (PXRD) et de cristaux singuliers (SC-XRD). La PXRD est utilisée pour obtenir les informations structurales en 2D d'une ou de plusieurs phases solides,

tandis que la SC-XRD est une analyse qui révèle la structure 3D en détail atomique. Le type d'échantillon utilisé pour le PXRD est une poudre cristalline préalablement moulue qui représente globalement la phase solide obtenue à la suite d'une cristallisation. En contraste, l'étude SC-XRD se concentre sur un seul cristal singulier, qui possède un arrangement moléculaire périodique quasi parfait en 3D sur une dimension donnée du cristal.

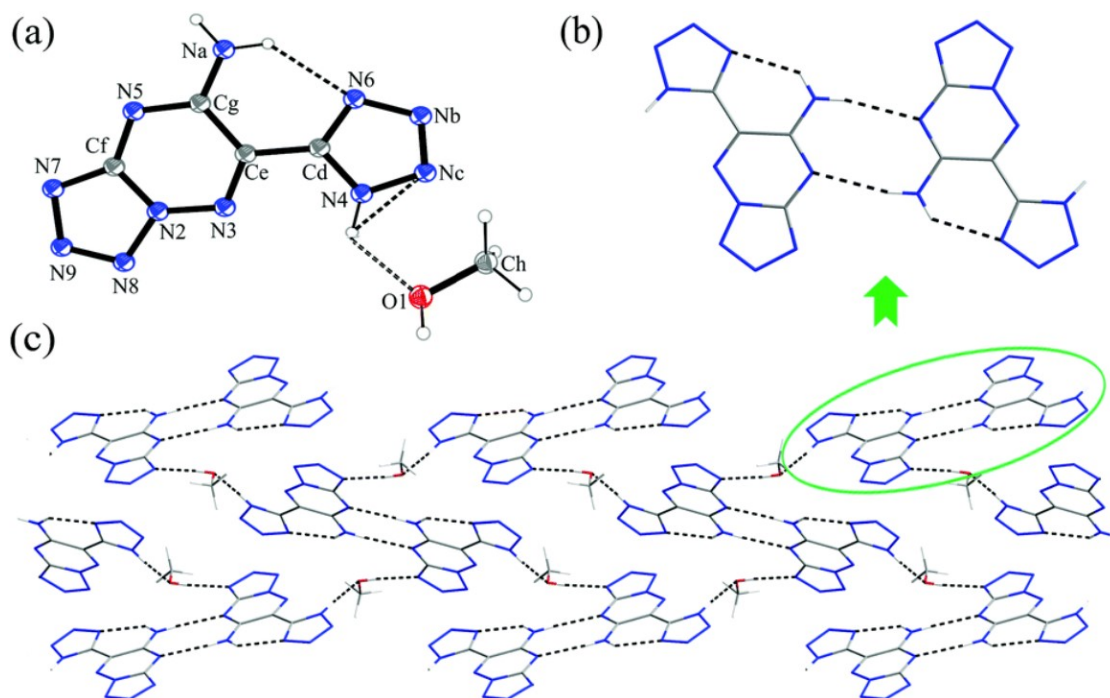
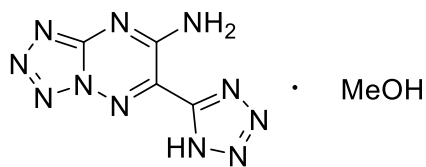
La simulation du patron de diffraction 2D à partir de la structure 3D est une option qui peut servir de référence à titre comparatif pour le patron 2D expérimental. Cependant, l'utilisation unique des informations 2D pour construire une structure complète 3D est difficilement achevée et n'est typiquement pas une méthode de routine. Pour de nombreux matériaux cristallins, seulement les données PXRD sont disponibles, dû à la difficulté d'obtenir des cristaux singuliers pour ces composés.<sup>44</sup>

La position des pics en PXRD provient des plans cristallins, qui sont des plans qui comportent une large concentration d'atomes. La différence de paramètres structuraux des polymorphes permet leur distinction lorsque la position de certains pics ne se superpose pas. La présence d'une phase mixte se révèle par des pics de référence de deux formes pures accumulés. À la figure 15 sont montrés les patrons de diffraction obtenus en PXRD de trois échantillons de la spironolactone, soit deux phases pures et une phase mixte. Chacune des phases pures a des pics caractéristiques que l'autre forme ne possède pas. Les flèches de couleur dénotent la présence concomitante du solvate d'éthanol et de la forme II dans l'échantillon mixte.



**Figure 15.** PXRD du solvate d'éthanol et de la forme II de la spironolactone.<sup>45</sup> Le solvate d'éthanol et la forme II sont obtenus à une haute super-saturation et faible super-saturation respectivement, tandis que l'échantillon de phases mixtes est obtenu à une moyenne super-saturation par refroidissement rapide dans l'éthanol.

Les structures 3D obtenues par SC-XRD détaillent de manière précise les longueurs de liaison, les angles et les distances intermoléculaires, ce qui aide à identifier les forces qui positionnent les molécules dans les structures observées. À titre de modèle, la structure du composé **A** (figure 16) est constituée d'une liaison hydrogène intramoléculaire et de deux liaisons hydrogène intermoléculaires. Un réseau 2D de liaisons hydrogène est formé par l'interaction d'une molécule de méthanol avec deux molécules **A** adjacentes. Mis en évidence par les angles dièdres joignant les cycles fusionnés ( $178.08$  et  $-163.55^\circ$ ), tous les atomes de la molécule sont fondamentalement coplanaires.



**Figure 16.** (a) Structure moléculaire du composé **A** avec les atomes identifiés. (b) Motif d'association de liaisons hydrogène entre deux molécules **A**. (c) Empilement de **A** représenté sur l'axe *c*.<sup>46</sup>

## 1.7 Polymorphisme des explosifs

Un explosif est un composé chimique ou un mélange hétérogène qui, à la suite d'un impact, chauffage, friction, détonation ou autres types d'initiations, subit un processus chimique rapide dégageant un grand volume de gaz et de chaleur.<sup>47</sup> Les explosifs sont largement étudiés dans le cadre de laboratoires gouvernementaux ou d'établissements militaires pour des fins d'armements, ainsi que pour des applications dans l'industrie de construction et l'industrie minière. Ces matériaux énergétiques sont composés de groupes explosophores (par exemple -NO<sub>2</sub>, -NNO<sub>2</sub>, -N=N- et -N<sub>3</sub>) et leur performance va dépendre de leurs nombre, type et position. La haute puissance

d'un matériel est convoitée, mais celle-ci est généralement accompagnée d'une plus grande sensibilité et d'une moins grande stabilité, limitant son application par mesure de sécurité. Les propriétés macroscopiques étant directement liées à l'organisation moléculaire, des études de relations propriété-structure sont particulièrement pertinentes pour le développement de matériaux énergétiques perfectionnés.<sup>48</sup> Des facteurs comme la stabilité thermique et de choc, la sensibilité de détonation et la pression de détonation sont tous un résultat de l'organisation moléculaire.<sup>1</sup> Par ailleurs, la reproductibilité et le maintien d'une forme solide cristalline sans défaut sont requis pour assurer la sécurité et l'efficacité de ces matériaux.<sup>49</sup>

L'étude des formes solides d'un composé explosif donne le potentiel de moduler ses caractéristiques selon l'application recherchée. Les recherches de Pang et al.<sup>50</sup> évaluent les propriétés explosives des deux polymorphes du 3-nitro-1,2,4-triazole et les comparent à celles du TATB (triaminotrinitrobenzène) et du 2,4,6-TNT (2,4,6-trinitrotoluène), deux explosifs relativement stables (tableau 3).

**Tableau 3.** Propriétés physicochimiques de la forme I et forme II du 3-nitro-1,2,4-triazole en comparaison avec celles du TATB et du 2,4,6-TNT.<sup>50</sup>

|   | Form I  | Form II   | TATB  | 2,4,6-TNT   |
|---|---|---|---|---|
| Molecular formula                                     | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> | C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> |
| Molecular mass [g mol <sup>-1</sup> ]                 | 114.08  | 114.08  | 258.2   | 227.13  |
| Impact sensitivity <sup>a</sup> [J]                   | >40   | >40   | >40   | 15 (ref. 13)  |
| Friction sensitivity <sup>b</sup> [N]                 | 360   | 360   | 360   | 353   |
| ESD test [J]  | 29.24   | 29.24   | 17.75   | —   |
| N <sup>c</sup> [%]                                    | 49.1  | 49.1  | 33  | 18.50   |
| Q <sup>d</sup> [%]                                    | -24.1   | -24.1   | -55.8   | -73.96  |
| T <sub>dec.</sub> <sup>e</sup> [°C]                   | 217   | 217   | 330   | 290   |
| ρ <sup>f</sup> [g cm <sup>-3</sup> ]                  | 1.72  | 1.79  | 1.858   | 1.648 (ref. 14)   |
| ΔH <sub>f</sub> <sup>g</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]  | 146.57  | 146.57  | 139.8   | -55.5   |
| EXPLO5 values, V5.05                                  |   |   |   |   |
| -Δ <sub>E</sub> U <sup>h</sup> [kJ kg <sup>-1</sup> ] | 4786  | 4822  | 4520  | 5258  |
| T <sub>E</sub> <sup>i</sup> [K]                       | 3561  | 3530  | —   | 3663  |
| P <sub>C-J</sub> <sup>j</sup> [GPa]                   | 24.81   | 27.45   | 25.9  | 23.5  |
| V <sub>det</sub> <sup>k</sup> [m s <sup>-1</sup> ]    | 7947  | 8213  | 7541  | 7459  |

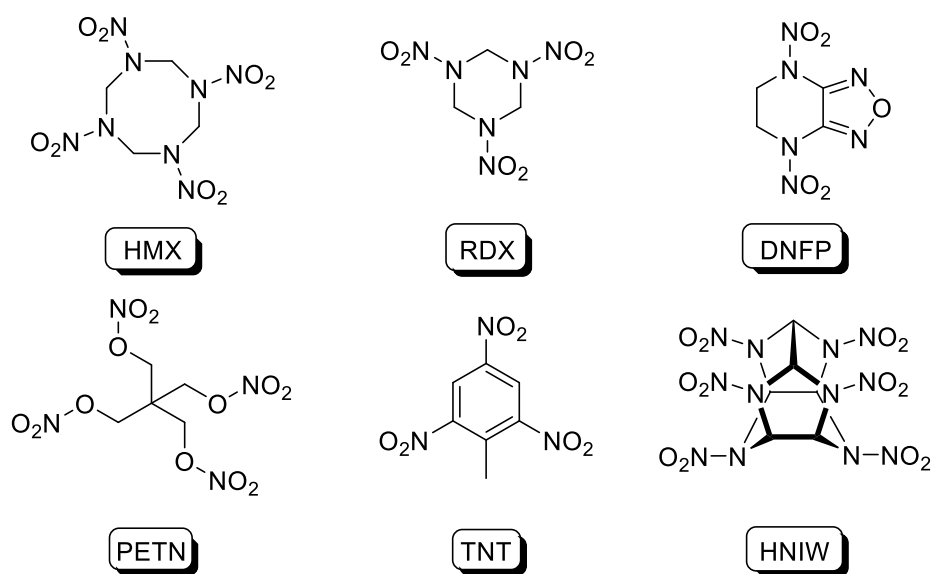
<sup>a</sup>Marteau de chute BAM. <sup>b</sup>Testeur de friction BAM. <sup>c</sup>Teneur en azote. <sup>d</sup>Bilan d'oxygène. <sup>e</sup>Température de décomposition par DSC. <sup>f</sup>Densité dérivée de la mesure de la structure des rayons X à 25 C. <sup>g</sup>Enthalpie molaire de formation. <sup>h</sup>Énergie d'explosion. <sup>i</sup>Température d'explosion. <sup>j</sup>Pression de détonation. <sup>k</sup>Vitesse de détonation.

Premièrement, les deux formes possèdent une sensibilité similaire à celle du TATB à l'impact et à la friction avec des valeurs de >40 J et 360 N respectivement. Toutefois, les deux formes sont moins sensibles aux décharges électriques (ESD test) que TATB avec une résistance de 29,24 J. Deuxièmement, les deux polymorphes démontrent de meilleures performances de détonation que TATB et TNT (calculées avec EXPLO5). La vitesse de détonation est la mesure de propagation de l'onde de choc lors d'une explosion, un indicateur majeur de la performance explosive. Les formes I et II ( $V_{\text{det}} = 7947$  et  $8213 \text{ m s}^{-1}$ ) surpassent les deux références ( $V_{\text{det}} = 7541$  et  $7459 \text{ cm}^{-1}$ ) au niveau de leur vitesse de détonation, tout en maintenant une faible sensibilité d'explosion. L'augmentation de  $V_{\text{det}}$  par  $266 \text{ m s}^{-1}$  pour la forme II est un résultat rationalisé par une densité plus grande pour ce polymorphe. Un nombre de molécules énergétiques plus grand pour un même volume augmente la capacité explosive. Les auteurs concluent que la forme II du 3-nitro-1,2,4-triazole pourrait remplacer le TNT et le TATB comme matériau énergétique insensible par une meilleure performance couplée à une stabilité similaire.

Le polymorphisme est un outil considérable pour moduler la sensibilité d'impact et les propriétés de détonation d'une molécule énergétique étudiée. En ce qui concerne la sensibilité d'impact, il existe un lien clair entre la densité cristalline d'une forme et sa stabilité. Il est généralement reconnu que plus un matériel est énergétique, plus il sera instable. Cependant, le polymorphisme peut contourner ce problème par le recours d'une forme plus dense. En effet, il est pensé par la communauté scientifique que la réduction de volume libre au sein du cristal rend la décomposition moléculaire plus difficile, ce qui aboutit à un matériel plus sécuritaire. Par ailleurs, il a été prouvé par une série d'études sur la relation entre l'empilement moléculaire et les mécanismes de mouvements moléculaires à la suite d'un impact que les empilements  $\pi$ - $\pi$  des cycles aromatiques stabilisent les molécules énergétiques. Plus précisément, l'empilement face à face  $\pi$ - $\pi$ , comparativement à l'empilement en ondulation  $\pi$ - $\pi$ , absorbe plus efficacement la déstabilisation énergétique des glissements moléculaires, ce qui améliore l'amortissement des stimuli externes. Finalement, selon l'équation de Kamlet-Jacobs, la vitesse et la pression de détonation sont proportionnelles à  $1 + 1.30d_c$  et  $d_c^2$  ( $d_c$  étant la densité cristalline), respectivement.<sup>51</sup> Les variations de densité pour des polymorphes dépassent rarement les 5%,<sup>52</sup> ce qui ne devrait pas causer un changement monumental sur la performance d'un matériel. Néanmoins, le

polymorphisme est utilisé comme un moyen d'optimiser les particularités d'une molécule d'intérêt.

À la figure 17 sont présentées davantage de molécules explosives possédant plus d'une forme cristalline.



**Figure 17.** Exemples de molécules explosives polymorphiques

## 1.8 Introduction de l'ATPH et objectif de l'étude

Les composés hétérocycliques fusionnés riches en azote sont perçus comme des motifs prometteurs pour le développement de matériaux énergétiques novateurs. En plus de leur bonne performance énergétique, les hétérocycles fusionnés démontrent généralement une meilleure stabilité thermochimique lorsque comparés aux structures carbocycliques. Le tétrazole est un hétérocycle comprenant quatre azotes pour un carbone, ce qui fait de ce groupement un excellent bloc énergétique avec une haute stabilité et une haute enthalpie de formation.<sup>48</sup>

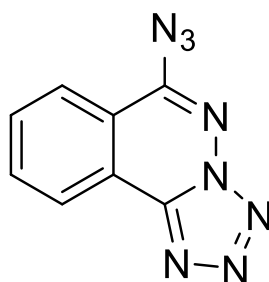
Les azides organiques montent en intérêt dans plusieurs domaines scientifiques en plus de leur utilisation récente à l'état solide dans les réactions de type click et leurs études dans les cristaux photodynamiques. Cependant, l'organisation moléculaire à l'état solide n'a pas été explorée systématiquement, malgré leur susceptibilité à être incorporés dans des matériaux explosifs.

Initialement synthétisée en 1932,<sup>53</sup> la 6-azidotétrazolo[5,1-*a*]phtalazine (ATPH, figure 18) est rapportée d'être extraite en 1985 d'une culture de *Gymnodinium breve*, un dinoflagellé producteur de toxines associé aux marées rouges dans le golfe du Mexique.<sup>54</sup> La présence d'un groupement tétrazole, azide et phtalazine fait de l'ATPH une molécule d'origine naturelle unique. En effet, seule une autre molécule naturelle rapportée contient un motif phtalazine,<sup>55</sup> tandis que l'ATPH serait la première contenant un tétrazole ou un azide. Sa classification reste cependant en doute. L'ATPH pourrait être un artéfact produit par la culture artificielle de *G. Breve*, de plus qu'aucune étude concernant sa biosynthèse ne supporte sa découverte.

Outre son origine potentiellement naturelle mystérieuse et sa structure énergétique riche en azotes, le composé est intéressant pour la raison suivante : des études préliminaires d'analyse structurale 3D (SC-XRD) ont indiqué une tendance polymorphique n'ayant pas été observée lors de sa première synthèse et lors de son extraction au sein de culture de microorganismes. Nous avons donc eu pour but de soumettre l'ATPH à un criblage polymorphique afin de découvrir davantage de structures cristallines polymorphiques. De cette manière, nous pourrions mieux comprendre les interactions N $\cdots$ N/C-H $\cdots$ N et tenter d'apporter une explication pour l'origine du caractère hautement polymorphique de l'ATPH. Avec les nouvelles formes ainsi découvertes, nous



souhaitons développer des méthodes efficaces produisant ces polymorphes de manière homogène. Ces échantillons purs seront finalement soumis à une caractérisation physico-chimique complète comprenant la spectroscopie Raman, la spectroscopie infrarouge, la DSC, la PXRD, la VT-PXRD et des études de stabilité relative.



ATPH

**Figure 18.** Structure moléculaire de l'ATPH

## Références du chapitre 1

- 1- Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press, New York, 2002.
- 2- Wöhler, F.; Liebig, J. Untersuchungen über das Radikal der Benzoasäure. *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249–282.
- 3- Penfold, B. R.; White, J. C. B. The crystal and molecular structure of benzamide. *Acta Crystallogr.* **1959**, 12, 130–135.
- 4- David, W. I. F.; Shankland, K.; Pulham, C. R.; Blagden, N.; Davey, R. J.; Song, M. Polymorphism in benzamide. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7032–7035.
- 5- Blagden, N.; Davey, G.; Dent, M.; Song, M.; David, W. I. F.; Pulham, C. R.; Shankland, K. Woehler and Liebig revisited: A small molecule reveals its secrets – The crystal structure of the unstable polymorph of benzamide solved after 173 years. *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 2218–2224.
- 6- Halebian, J. K. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64, 1269-1288.
- 7- 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.; Donaubauber, 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.
- 8- McCrone, W. C. *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Fox, D.; Labes, M. M.; Weissenberg, A., eds. Interscience, New York, 1965, vol. II, pp. 725-767.
- 9- Perlovich, G. L.; Volkova, T. V.; Bauer-Brandl, A. Polymorphism of paracetamol: Relative stability of the monoclinic and orthorhombic phase revisited by sublimation and solution calorimetry. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, 89, 767-774.
- 10- Nichols, G.; Frampton, C. S. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87, 684-693.

- 11- Brog, J.-P.; Chanez, C.-L.; Crochet, A.; Fromm, K. M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16905-16931.
- 12- Batsanov, S. S. Van der Waals radii for elements. *Inorg. Mater.* **2001**, *37*, 871-885.
- 13- Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. John Wiley & Sons: New York, 2007; pp 17.
- 14- Cristal Gemme. [https://nte.mines-albi.fr/CristalGemme/fr/co/uc\\_FondementsThermo.html](https://nte.mines-albi.fr/CristalGemme/fr/co/uc_FondementsThermo.html) (accédé le 8 Décembre 2022)
- 15- Lohani, S.; Grant, D. J. W. Thermodynamics of Polymorphs. In *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*; Hilfiker, R., Ed.; Wiley-VCH, 2006; pp 21– 42.
- 16- Nyman, J.; Day, G. M. Static and lattice vibrational energy differences between polymorphs. *Cryst. Eng. Comm.* **2015**, *17*, 5154–5165.
- 17- McGinty, J.; Yazdanpanah, N.; Price, C.; ter Horst, J. H.; Sefcik, J. CHAPTER 1: Nucleation and Crystal Growth in Continuous Crystallization†, in *The Handbook of Continuous Crystallization*, 2020, pp. 1-50 DOI: [10.1039/9781788013581-00001](https://doi.org/10.1039/9781788013581-00001)
- 18- Boistelle, R.; Astier, J.P. Crystallization mechanisms in solution. *J. Cryst. Growth* **1988**, *90*, 14-30.
- 19- Burley, J. C.; Duer, M. J.; Stein, R. S.; Vrcelj, R. M. Enforcing Ostwald's rule of stages: isolation of paracetamol forms III and II. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *31*, 271-276.
- 20- Henck, J.-O. Kuhnert-Brandstatter, M. Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 103-108.
- 21- Price, S. L. Control and prediction of the organic solid state: a challenge to theory and experiment. *Proc. Roy. Soc. A* **2018**, *474*, 20180351.
- 22- Price, S. L. Predicting crystal structures of organic compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2098–2111.
- 23- Day, G. M.; Motherwell W. D. S.; Ammon H. L. *et al.*, A third blind test of crystal structure prediction. *Acta Cryst.* **2005**, *B61*, 511-527.
- 24- Braun, D. E.; Ardid-Candel, M.; D'Oria, E.; Karamertzanis, P. G.; Arlin, J.-B.; Florence, A. J.; Jones, A. G.; Price, S. L. Racemic Naproxen: A multidisciplinary structural and thermodynamic comparison with the enantiopure form. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 5659–5669.

- 25- Ismail, S. Z.; Anderton, C. L.; Copley, R. C. B.; Price, L. S.; Price, S. L. Evaluating a crystal energy landscape in the context of industrial polymorph screening. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 2396-2406.
- 26- Abramov, Y. A. Current computational approaches to support pharmaceutical solid form selection. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 472-485.
- 27- Vasileiadis, M.; Pantelides, C. C.; Adjiman, C. S. Prediction of the crystal structures of axitinib, a polymorphic pharmaceutical molecule. *Chem. Eng. Sci.* **2015**, *121*, 60-76.
- 28- Campeta, A. M.; Chekal, B. P.; Abramov, Y.A.; Meenan, P. A.; Henson, M. J.; Shi, B.; Singer, R. A.; Horspool, K. R. Development of a Targeted Polymorph Screening Approach for a Complex Polymorphic and Highly Solvating API. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 3874-3886.
- 29- Cruz-Cabeza, A. J.; Feeder, N.; Davey, R. J. Open questions in organic crystal polymorphism. *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 142-144.
- 30- Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, Facts and fictions about polymorphism. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8619-8635.
- 31- Prasad, M. R.; Deb, P. K.; Chandrasekaran, B.; Maheshwari, R.; Tekade, R. K. Basics of Crystallization Process Applied in Drug Exploration, In *Dosage Form Design Parameters*; Tekade, R. K. Ed.; Academic Press, 2018; pp 69-71.
- 32- Joshi, S. S. Crystal Habit Modification Using Habit Modifiers. In: Kolesnikov, N. Borisenko, E., editors. *Modern Aspects of Bulk Crystal and Thin Film Preparation*; InTech Open, 2012 doi: 10.5772/28451.
- 33- Perrin, M.; Michel, P. Polymorphisme du *p*-chlorophénol. I. Structure cristalline et morphologie de la forme stable. *Acta Cryst.* **1973**, *B29*, 253-258.
- 34- Sullivan, R. A.; Davey, R. Concerning the crystal morphologies of the  $\alpha$  and  $\beta$  polymorphs of *p*-aminobenzoic acid. *Cryst. Eng. Comm.* **2015**, *17*, 1015-1023.
- 35- Cheuk, D.; Khamar, D.; McArdle, P.; Rasmuson, A. C. Solid Forms, crystal habits and solubility of danthron. *J. Chem. Eng. Data* **2015**, *60*, 2110-2118.
- 36- Zhou, X.; Shan, J.; Chen, D.; Li, H. Tuning the crystal habits of organic explosives by antisolvent crystallization: the case study of 2,6-diamino-3,5-dinitropyrazine-1-oxid (LLM-105). *Crystals* **2019**, *9*, 392-403.

- 37- Nogueira, B. A.; Castiglioni, C.; Fausto, R. Color polymorphism in organic crystals *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 34.
- 38- Boettinger W. J.; Kattner U. R.; Moon K.-W.; Perepezko J. H. Dta and Heat-Flux Dsc Measurements of Alloy Melting and Freezing, Elsevier Ltd (2007).
- 39- Zencirci, N.; Griesser, U. J.; Gelbrich, T.; Apperley, D.C.; Harris, R.K. Crystal polymorphs of barbital: News about a classic polymorphic system. *Mol. Pharmaceutics* **2014**, *11*, 338-350.
- 40- Donahue, M; Botonjic-Sehic, E.; Wells, D.; Brown, C. W. American Pharmaceutical Review. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37183-Understanding-Infrared-and-Raman-Spectra-of-Pharmaceutical-Polymorphs/> (accédé le 16 Novembre 2022)
- 41- Tuschel, D. Raman spectroscopy and polymorphism. *Spectroscopy* **2019**, *34*, 10-21.
- 42- Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Chakraborty, S.; Ganguly, S.; Desiraju, G. R. Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. *Cryst. Eng. Comm.* **2013**, *15*, 4640-4654.
- 43- Smyth, M. S.; Martin, H. J. X ray crystallography. *Mol. Pathol.* **2000**, *53*, 8-14
- 44- Shtukenberg, A. G.; Zhu, Q.; Carter, D. J.; Vogt, L.; Hoja, J.; Schneider, E.; Song, H.; Pokroy, B.; Polishchuk, I.; Tkatchenko, A.; Oganov, A. R.; Rohl, A. L.; Tuckerman, M. E.; Kahr, B. Powder diffraction and crystal structure prediction identify four new coumarin polymorphs. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4926-4940.
- 45- Jia, L.; Yin, Q.; Zhou, L.; Zhang, X.; Wang, C.; Du, W.; Zhou, L. Insights into the mechanism of concomitant nucleation of form II and ethanol solvate of spironolactone in cooling crystallization. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 9697-9706.
- 46- Wang, Q.; Shao, Y.; Lu, M. Amino-tetrazole functionalized fused triazolo-triazine and tetrazolo-triazine energetic materials. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6062-6065.
- 47- PennEHRS Environmental Health & Radiation Safety. <https://ehrs.upenn.edu/health-safety/lab-safety/chemical-hygiene-plan/standard-operating-procedures/sop-explosive> (accédé le 14 novembre 2022).
- 48- Liu, Z.; Gao, C.; Xing, Z.; Sun, C.; Zhang, C.; Du, Y.; Hu, B. High-energy and insensitive tetrazole-substituted 2,5-dinitroiminoctahydroimidazo[4,5-d]imidazole:

- synthesis, characterization, and energetic properties. *Cryst. Growth Des.* **2022**, *22*, 6952-6959.
- 49- Vrcelj, R. M.; Sherwood, J. N.; Kennedy, A. R.; Gallagher, H. G.; Gelbrich, T. Polymorphism in 2,4,6-trinitrotoluene. *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 1027-1032.
- 50- Zhang, P.; Zhao, X.; Du, Y.; Gozin, M.; Li, S.; Pang, S. Polymorphism, phase transformation and energetic properties of 3-nitro-1,2,4-triazole. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 24627-24632.
- 51- Bu, R.; Li, H.; Zhang, C. Polymorphic transition in traditional energetic materials: influencing factors and effects on structure, property, and performance. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 5, 3561 – 3576.
- 52- Gavezzotti, A. Crystal polymorphism: Conventional and real wisdom, In *Theoretical and Computational Chemistry* Vol. 20; Elsevier, 2021; pp. 143-168.
- 53- Stollé, R.; Storch, H. Über de Umsetzung von Dichlor-1,4-phtalazin mit Natriumazid. *J. Prakt. Chem.* **1932**, *135*, 128– 136.
- 54- Hossain, M. B.; van der Helm, D.; Sanduja, R.; Alam, M. Structure of 6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine, C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>8</sub>, Isolated from the Toxic Dinoflagellate *Gymnodinium breve*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1985**, *41*, 1199– 1202.
- 55- Cho, J. Y.; Kwon, H. C.; Williams, P. G.; Jensen, P. R.; Fenical, W. Azamerone, a Terpenoid Phthalazinone from a Marine-Derived Bacterium Related to the Genus *Streptomyces* (Actinomycetales). *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2471– 2474.

## **Chapitre 2.**

**La chimie surprenante de la 6-azidotétrazolo[5,1-a]phtalazine : ce qu'un prétendu produit naturel révèle sur le polymorphisme des explosifs**

Les co-auteurs de la publication suivante ont apporté les contributions individuelles résumées ci-dessous :

**Aaron Gabriel Nunez Avila** a participé à la conception du projet, en collaboration avec Stephen Hanessian et James Wuest ; a réalisé des travaux expérimentaux liés à la préparation et à la caractérisation des polymorphes de l'ATPH ; a participé à la rédaction de l'article, avec James Wuest et avec la contribution d'autres co-auteurs.

**Benoît Deschênes-Simard** a effectué le travail initial lié à l'ATPH et à son polymorphisme.

**Joseph Arnold** a travaillé avec Graeme Day pour effectuer des prédictions computationnelles des polymorphes potentiels de l'ATPH et a participé à la rédaction de l'article.

**Mathieu Morency** a travaillé avec Radu Iftimie pour réaliser des études computationnelles de la conformation et de la réactivité de l'ATPH.

**Daniel Chartrand** a contribué aux études des formes solides de l'ATPH en utilisant la diffraction des rayons X sur poudre.

**Thierry Maris** a réalisé toutes les analyses structurales par diffraction des rayons X sur monocristal.

**Gilles Berger** a effectué les premiers travaux de calcul liés à la réactivité de l'ATPH et a participé à la rédaction de l'article.

**Radu Iftimie** a travaillé avec Mathieu Morency pour réaliser des études computationnelles de la conformation et de la réactivité de l'ATPH.

**Graeme Day** a travaillé avec Joseph Arnold pour réaliser des prédictions computationnelles des polymorphes potentiels de l'ATPH et a participé à la rédaction de l'article.

**Stephen Hanessian** a aidé à concevoir le projet et à rédiger l'article en collaboration avec d'autres co-auteurs.

**James Wuest** a participé à la conception du projet et à la rédaction de l'article en collaboration avec d'autres co-auteurs.



# Surprising Chemistry of 6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine:

## What a Purported Natural Product Reveals

### about the Polymorphism of Explosives

Aaron Gabriel Nunez Avila,<sup>†</sup> Benoît Deschênes-Simard,<sup>†</sup> Joseph E. Arnold,<sup>‡</sup> Mathieu Morency,<sup>†</sup>  
Daniel Chartrand,<sup>†</sup> Thierry Maris,<sup>†</sup> Gilles Berger,<sup>§</sup> Graeme M. Day,<sup>\*,‡</sup> Stephen Hanessian,<sup>\*,†</sup> and  
James D. Wuest<sup>\*,†</sup>

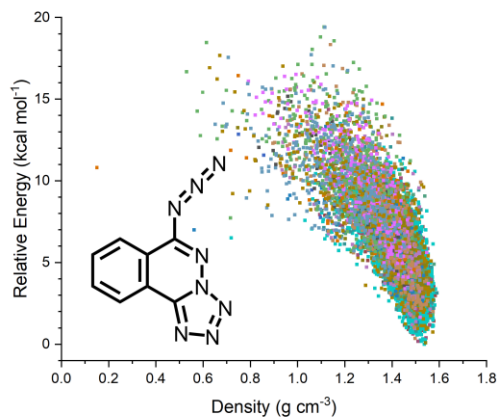
<sup>†</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec H2V 0B3 Canada*

<sup>‡</sup>*School of Chemistry, University of Southampton, University Road, Southampton SO17 1BJ  
United Kingdom*

<sup>§</sup>*Microbiologie, Chimie bioorganique et macromoléculaire, Faculté de Pharmacie, Université  
libre de Bruxelles (ULB), Boulevard du Triomphe, 1050 Bruxelles Belgium*

\*Authors to whom correspondence may be addressed

Email: [james.d.wuest@umontreal.ca](mailto:james.d.wuest@umontreal.ca), [stephen.hanessian@umontreal.ca](mailto:stephen.hanessian@umontreal.ca), [g.m.day@soton.ac.uk](mailto:g.m.day@soton.ac.uk)

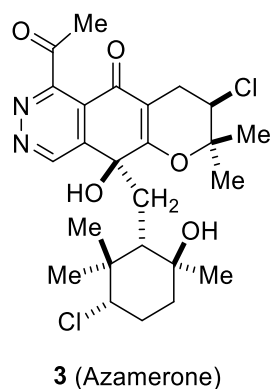
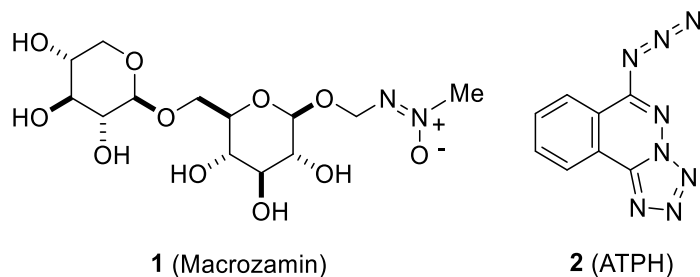


## Abstract

6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine (ATPH) is a nitrogen-rich compound of surprisingly broad interest. It is purported to be a natural product, yet is closely related to substances developed as explosives and is highly polymorphic despite having a nearly planar structure with little flexibility. Seven solid forms of ATPH have been characterized by single-crystal X-ray diffraction. The structures show diverse patterns of molecular organization, including both stacked sheets and herringbone packing. In all cases, N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N interactions play key roles in ensuring molecular cohesion. The high polymorphism of ATPH appears to arise in part from the ability of virtually every atom of nitrogen and hydrogen in the molecule to take part in close N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N contacts. As a result, adjacent molecules can adopt many different relative orientations that are energetically similar, thereby generating a polymorphic landscape with an unusually high density of potential structures. This landscape has been explored in detail by computational prediction of crystal structures. Studying ATPH has provided insights about the field of energetic materials, where access to multiple polymorphs can be used to improve performance and clarify how it depends on molecular packing. In addition, our work with ATPH shows how valuable insights about molecular crystallization, often gleaned from statistical analyses of structural databases, can also come from in-depth empirical and theoretical studies of single compounds that show distinctive behavior.

## Introduction

Many natural products contain nitrogen, but few have nitrogen–nitrogen bonds.<sup>1–5</sup> The first structural characterization of a natural product with a nitrogen–nitrogen bond was reported in 1951,<sup>6</sup> when the toxic azoxyglycoside macrozamin (**1**) was described. The compound was initially extracted from seeds of the genus *Macrozamia*, a cycad plant widely distributed in tropical and subtropical parts of the world and long known to be toxic to humans and animals. Since 1951, more than 200 additional natural products with nitrogen–nitrogen bonds have been characterized, and many have other unusual structural features and noteworthy biological activity.

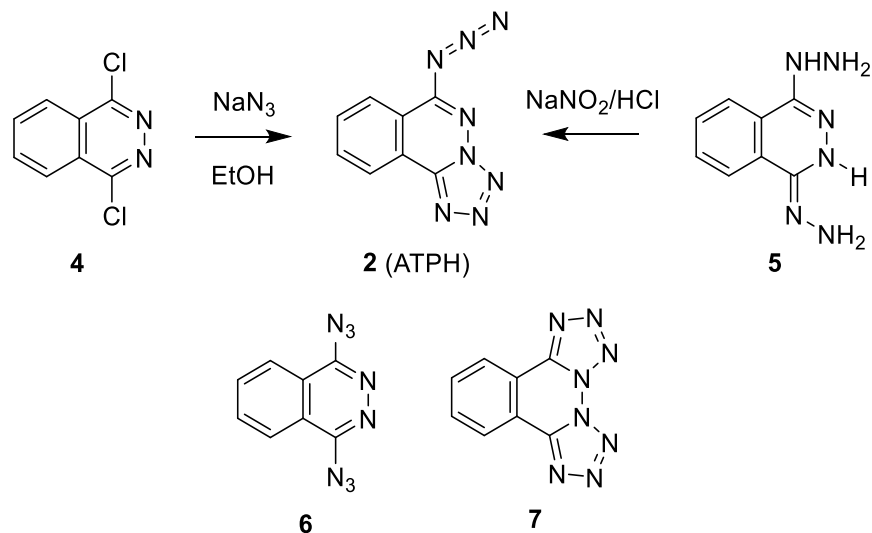


One of the most remarkable compounds included among natural products with nitrogen–nitrogen bonds is 6-azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine (**2**; ATPH). ATPH was reported to have been extracted from a culture of *Gymnodinium breve*,<sup>7</sup> a toxin-producing dinoflagellate associated with

red tides in the Gulf of Mexico. Even amidst the impressive structural diversity of natural products with nitrogen–nitrogen bonds, ATPH stands out as unusual. It contains an equal number of carbon and nitrogen atoms, and its six nitrogen–nitrogen bonds encompass an azido group, a tetrazole ring, and a phthalazine ring. The realm of natural products includes one other phthalazine, the meroterpenoid azamerone (**3**), which was isolated from cultures of a marine species of the bacterium *Streptomyces*.<sup>8–10</sup> However, the only azide or tetrazole reported to be a natural product is ATPH.

The structure of ATPH has been established by single-crystal X-ray diffraction.<sup>7</sup> Moreover, syntheses of ATPH by two different routes were described long before the compound was reported to be a natural product.<sup>11,12</sup> In the first method (Scheme 1), ATPH was prepared by the reaction of 1,4-dichlorophthalazine (**4**) with NaN<sub>3</sub>.<sup>11</sup> In the second route, ATPH was made by the reaction of nitrous acid with dihydralazine, an antihypertensive agent that can be represented by structure **5** or its tautomers.<sup>12</sup> In either method of synthesis, ATPH presumably results from intramolecular azide-tetrazole isomerization of an intermediate azidophthalazine such as diazide **6**.<sup>13,14</sup> A second isomerization to give bis(tetrazole) **7** has not been reported to take place.

## Scheme 1. Synthesis and Potential Isomers of ATPH



Although the structure of ATPH is well established, it is so unusual that the status of the compound as a natural product remains in doubt. ATPH may be an artefact produced by culturing *Gymnodinium breve* in an artificial medium, and no studies of its purported biosynthesis have been reported. Nevertheless, the well-established existence of azamerone (**3**), along with recent advances in understanding how heteroatom-heteroatom bonds are created in nature,<sup>15–17</sup> offers support for classifying ATPH as a natural product. Intriguingly, the discovery that bacterial gene cassettes provide machinery for making hydrazines<sup>2,18</sup> and for carrying out biosynthetic diazotizations with nitrous acid<sup>19</sup> demonstrates that tools of the type used in laboratory syntheses of ATPH (Scheme 1) are also available to microorganisms.

Natural product or not, ATPH has many properties of interest, including a high level of ichthyotoxicity ( $\text{LD}_{100} = 0.4 \mu\text{g mL}^{-1}$ )<sup>7</sup> and an apparent preference for asymmetric azidotetrazolo structure **2** rather than for two plausible symmetric alternatives, diazide **6** or bis(tetrazole) **7**.

Moreover, ATPH is an organic azide with a high N/C ratio and multiple nitrogen–nitrogen bonds, making the compound potentially explosive.<sup>20,21</sup> Indeed, ATPH is closely related to compounds being developed as lead-free primary explosives.<sup>22,23</sup>

ATPH has been found to have an additional property of significant interest, which is its ability to exist in multiple crystalline forms. This phenomenon, called polymorphism,<sup>24</sup> is commonplace in chemistry, but the high levels of polymorphism displayed by ATPH are very rare. In the Cambridge Structural Database (CSD), which has over 10<sup>6</sup> structures of small-molecule organic and organometallic compounds, fewer than 40% of the substances are polymorphic,<sup>25</sup> and a recent survey found that merely 13 compounds (0.0013%) are known to exist in five or more forms.<sup>26</sup> The most polymorphic compound in the CSD, named ROY for the red, orange, and yellow colors of its forms, has been studied for decades,<sup>27</sup> and 12 forms have now been structurally characterized by single-crystal X-ray diffraction.<sup>28,29</sup>

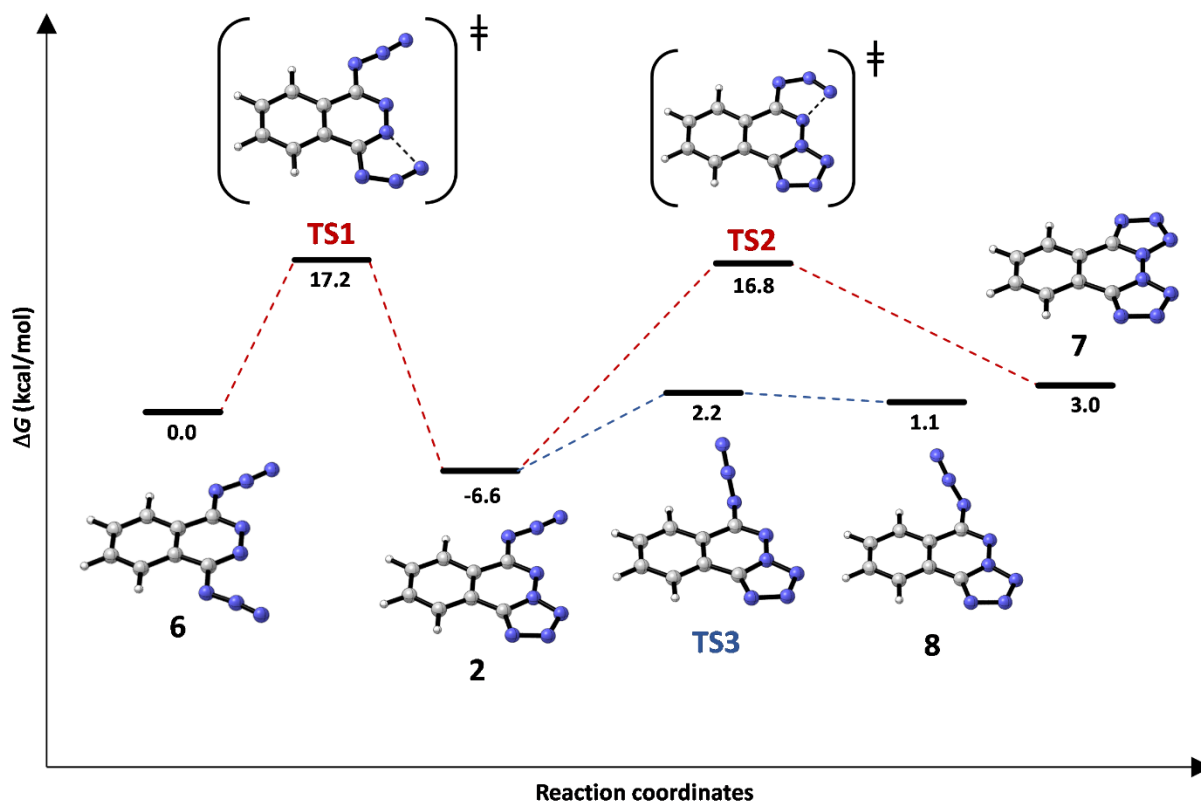
In the case of ATPH, one polymorph was known when we began our work.<sup>7</sup> We have now found six new forms, determined their structures by single-crystal X-ray diffraction, and compared the structures with those predicted to exist by computational methods. Analysis of the structures has provided broadly useful new insights about crystallization. In particular, our results highlight the importance of noncovalent N···N interactions in the structures of azides and show in detail how unusually high levels of polymorphism can arise, even in the case of compounds with nearly planar structures and limited conformational freedom.

## Results and Discussion

*Although no explosions involving ATPH occurred during our work, the compound decomposes vigorously when heated, with the evolution of copious volumes of black smoke. No more than about 5 g was ever prepared at one time, and precautions normally used in handling potentially explosive materials were taken whenever ATPH was manipulated in solid form. It is important to note that closely related compounds have been reported to become more explosive as their purity and the size of their crystals increase.<sup>30</sup>*

**Azide-Tetrazole Isomerization in ATPH.** The preference of ATPH for an asymmetric azidotetrazolo structure was established by single-crystal X-ray diffraction,<sup>7</sup> and the report describing the initial synthesis included observations inconsistent with the formation of symmetric diazide **6** or bis(tetrazole) **7**.<sup>11</sup> However, the relative energies of azides and isomeric tetrazoles in solution are known to be affected by various factors, including substitution, temperature, and polarity of solvent.<sup>13</sup> Therefore, we began our study of ATPH by examining the accessibility of isomers **6** and **7**. After confirming that solutions of ATPH in DMSO-*d*<sub>6</sub> could be heated safely in the probe of an NMR spectrometer, we recorded variable-temperature <sup>1</sup>H NMR spectra. As the temperature was increased from 25 to 150 °C, we observed no broadening of the four aromatic signals characteristic of asymmetric structure **2** at  $\delta$  8.60 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H), and 8.08 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H).<sup>13</sup> This experiment established that azidotetrazolo structure **2** is favored in the range 25–150 °C, that interconversion with symmetric isomers **6** or **7** is slow even at 150 °C, and that the barrier to isomerization is at least  $E_a = 21 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

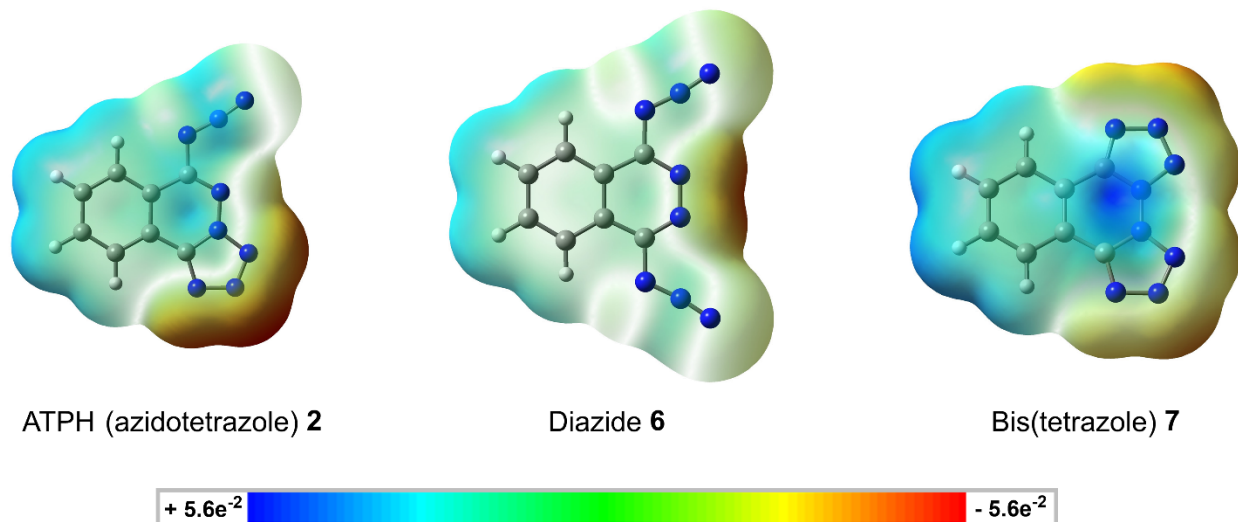
Further insight was provided by using density functional theory (DFT) at the B3LYP/6-31+G(d,p) level to calculate the energies of azidotetrazole **2**, diazide **6**, and bis(tetrazole) **7**. At 298 K in the gas phase, asymmetric isomer **2** was estimated to be more stable than symmetric alternatives **6** and **7** by  $\Delta G^\circ = 6.6$  and  $9.6$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectively (Figure 1). Moreover,  $\Delta G^\ddagger$  for converting ATPH into diazide **6** was predicted to be 23.8 kcal mol<sup>-1</sup>, and the corresponding barrier for transforming ATPH into bis(tetrazole) **7** was estimated to be 23.4 kcal mol<sup>-1</sup>. These values are consistent with the results of our variable-temperature <sup>1</sup>H NMR studies. In addition, the calculations revealed that ATPH is expected to adopt an essentially planar conformation in which a nearly linear N<sub>3</sub> group is oriented as shown in structure **2** and Figure 1. Together, our experimental and computational studies confirm that ATPH favors an asymmetric azidotetrazolo structure under diverse conditions, contrary to suggestions in previous publications.<sup>31,32</sup>





**Figure 1.** Computed energy profile (red dashes) showing  $\Delta G^\circ$  (in kcal mol<sup>-1</sup> at 298 K) for the gas-phase isomerization of ATPH (azidotetrazole **2**) to give symmetric diazide **6** and bis(tetrazole) **7**, with a second profile (blue dashes) corresponding to rotation around the C-N<sub>3</sub> bond of ATPH. TS1, TS2, and TS3 identify the transition states for the interconversions. All calculations used DFT at the B3LYP/6-31+G(d,p) level. Atoms of carbon appear in gray, hydrogen in white, and nitrogen in blue.

To understand why ATPH exists as azidotetrazolophthalazine **2** rather than as isomeric diazide **6** or bis(tetrazole) **7**, we compared electrostatic potentials in the three structures (Figure 2). Calculations show that electronic density is drawn from the azido groups to the adjacent heterocycles, most notably to the tetrazole rings. The push–pull arrangement of peripheral groups in ATPH appears to be more stable than the push–push or pull–pull configurations in isomers **6** and **7**. Similar electronic interactions of azido groups with tetrazole rings have been observed in other azidotetrazoles.<sup>22,33</sup> This behavior is noteworthy because the tendency of energetic materials to explode on impact appears to increase as areas of strong positive potential become greater.<sup>22,34</sup> The initiation of many detonations is considered to be triggered by the cleavage of vulnerable bonds, such as the nitrogen–nitrogen bonds of azides and tetrazoles.<sup>35</sup> Charge redistributions of the type observed in ATPH are believed to weaken these triggering linkages and to increase sensitivity to impact.



**Figure 2.** Surface electrostatic potentials of ATPH, diazide **6**, and bis(tetrazole) **7**. Atoms of carbon, hydrogen, and nitrogen appear in their standard colors. Electron densities were obtained by calculations at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory, and the electrostatic potentials in atomic units were mapped on isodensities of  $0.0004 \text{ e}/\text{\AA}^3$ .

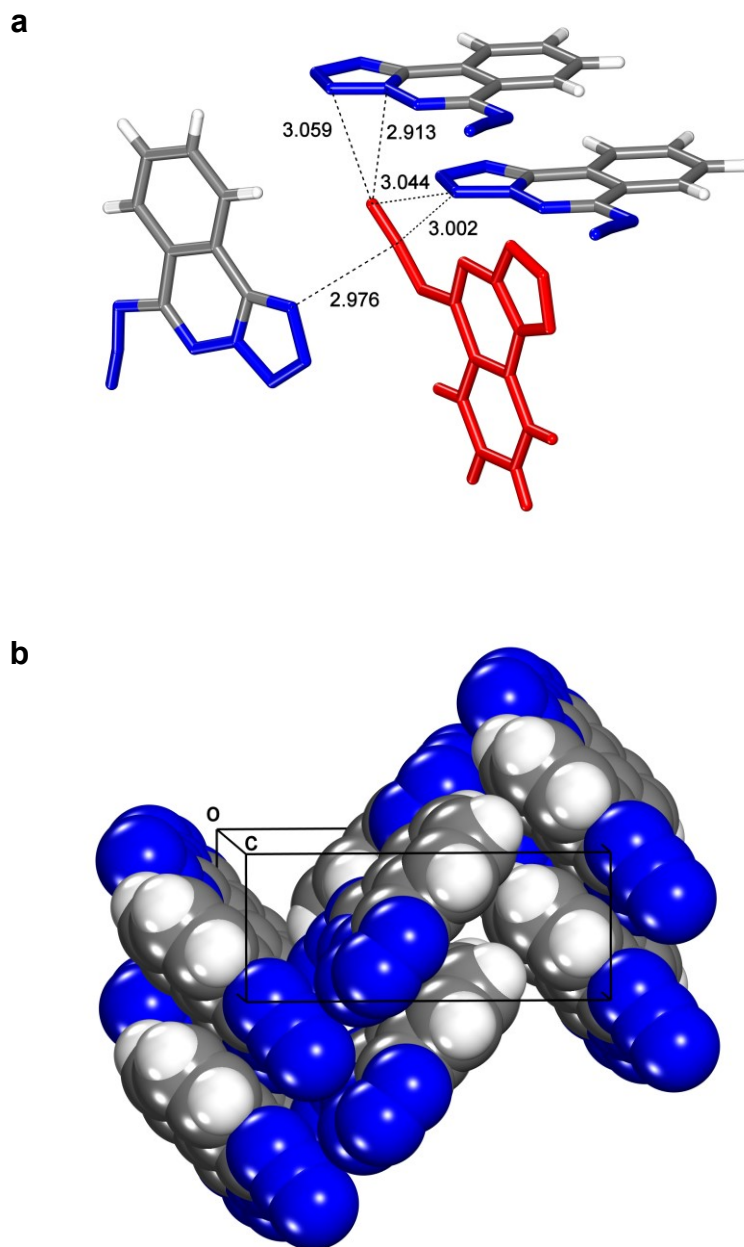
**Forms I and II of ATPH.** In previous work,<sup>7</sup> nearly colorless needles grown by crystallizing ATPH from benzene were found to belong to the orthorhombic space group  $P2_12_12_1$ . The same form, which will be called Form I, can also be obtained by crystallizing ATPH from hot isopropanol. Cooling crystals of Form I to about 150 K induced their transformation into a new phase, Form II, which belongs to the monoclinic space group  $P2_1$ . The two structures are closely related and will be described together. ATPH adopts a virtually planar geometry in which the dihedral angle N–N–C–N between the azido group and the phthalazine ring ( $|\theta_{\text{azide}}|$ ) is only  $10.1^\circ$  in Form I. Bond distances and angles for the azido group, tetrazole ring, and phthalazine ring are similar to those observed in related structures.<sup>22,30,33,36–40</sup> In particular, the N–N–N angle of the

azido group is slightly bent ( $171.2^\circ$  in Form I), as often observed in organic azides,<sup>33</sup> and N–N distances in the group (1.119 and 1.259 Å) have normal values. Other parameters are compiled in Table 1, and views of the structure of Form I are provided in Figure 3.

**Table 1.** Structural Data for Polymorphs of ATPH (2), as Determined by Single-Crystal X-Ray Diffraction, Along with Other Selected Properties

| form   | I <sup>a</sup> | II                  | III          | IV         | V           | VI         | VII                 |
|--|----------------|---------------------|--------------|------------|-------------|------------|---------------------|
| description  | colorless      | colorless           | colorless    | colorless  | colorless   | colorless  | colorless           |
|  | needles        | needles             | needles      | plates     | prisms      | blocks     | blocks              |
| crystal syst                                       | orthorhombic   | monoclinic          | orthorhombic | monoclinic | monoclinic  | monoclinic | monoclinic          |
| space group  | $P2_12_12_1$   | $P2_1$              | $Fdd2$       | $P2_1/c$   | $P2_1$      | $P2_1/c$   | $P2_1/c$            |
| <i>a</i> (Å)                                       | 4.9738(2)      | 4.9733(1)           | 20.2505(10)  | 6.1658(1)  | 7.4796(2)   | 8.3082(4)  | 16.440(2)           |
| <i>b</i> (Å)                                       | 12.2716(4)     | 12.1827(3)          | 33.1064(15)  | 17.1862(3) | 5.1345(1)   | 13.8805(6) | 17.2113(15)         |
| <i>c</i> (Å)                                       | 14.6059(5)     | 14.5857(3)          | 5.3773(3)    | 8.8111(2)  | 11.9958(3)  | 8.0520(4)  | 14.4688(14)         |
| $\alpha$ (deg)                                     | 90             | 90                  | 90           | 90         | 90          | 90         | 90                  |
| $\beta$ (deg)                                      | 90             | 92.319(1)           | 90           | 102.164(1) | 104.155(1)  | 100.967(2) | 116.005(5)          |
| $\gamma$ (deg)                                     | 90             | 90                  | 90           | 90         | 90          | 90         | 90                  |
| <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                         | 891.49(6)      | 883.00(3)           | 3605.1(3)    | 912.72(3)  | 446.70(2)   | 911.61(7)  | 3679.5(7)           |
| <i>Z</i>   | 4              | 4                   | 16           | 4          | 2           | 4          | 16                  |
| <i>Z'</i>  | 1              | 2                   | 1            | 1          | 1           | 1          | 4                   |
| $\rho_{\text{calc}}$ (g · cm <sup>-3</sup> )       | 1.581          | 1.596               | 1.564        | 1.544      | 1.578       | 1.546      | 1.532               |
| <i>T</i> (K)                                       | 150            | 100                 | 100          | 100        | 100         | 100        | 100                 |
| <i>R</i> <sub>1</sub> , <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )  | 0.0271         | 0.0329              | 0.0367       | 0.0429     | 0.0325      | 0.0315     | 0.0749              |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> , <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ) | 0.0737         | 0.0949              | 0.0934       | 0.1094     | 0.0822      | 0.0893     | 0.2219              |
| GoF  | 1.035          | 1.046               | 1.061        | 1.068      | 1.064       | 0.0344     | 0.820               |
| organization                                       | herringbone    | herringbone         | herringbone  | sheet      | herringbone | sheet      | sheet               |
| $ \theta_{\text{azide}} $ (deg) <sup>e</sup>       | 10.1(2)        | 9.6(3) <sup>d</sup> | 2.7(3)       | 2.10(15)   | 11.2(2)     | 2.03(14)   | 1.5(5) <sup>d</sup> |
| $\nu_{1400}$ (cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>      | 1363, 1389     | <i>c</i>            | 1360, 1388   | 1360, 1390 | 1367, 1386  | 1357, 1386 | 1363, 1389          |

<sup>a</sup>Dihedral angle N–N–C–N between the azido group and the phthalazine ring. <sup>b</sup>Specific position of the characteristic bands in the Raman spectrum near 1400 cm<sup>-1</sup>. <sup>c</sup>Low-temperature phase not subjected to thermal or spectroscopic analysis. <sup>d</sup>Average value.



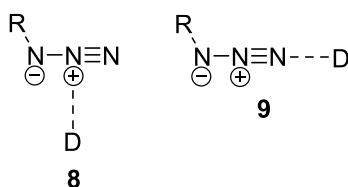
**Figure 3.** Representations of the structure of Form I of ATPH.<sup>7</sup> (a) Image showing a central molecule (red) and all intermolecular N $\cdots$ N interactions of its azido group that bring atoms of nitrogen closer together than the sum of their van der Waals radii (3.10 Å). The interactions are

indicated by broken lines, with interatomic distances given in Å. Other short contacts of the central molecule are omitted. (b) View of the structure along the *c*-axis showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors.

In Form I of ATPH, each molecule interacts with six neighbors to form multiple contacts with interatomic distances shorter than the sum of the van der Waals radii. The close contacts include two C–H···N interactions per molecule (2.558 Å) and numerous side-on and end-on azide-tetrazole contacts with N···N distances in the range 2.913–3.059 Å (Figure 3a), which are all significantly shorter than twice the van der Waals radius of nitrogen ( $2 \times 1.55 = 3.10$  Å). Short N···N contacts in the structure of Form I of ATPH were not noted by Hossain et al.,<sup>7</sup> who stated that “...the crystal structure is stabilized by van der Waals interactions only.” Significant N···N contacts are present in the structures of other azides,<sup>30,33,36–38</sup> but the potential of these interactions to control molecular organization in crystals has not yet been exploited systematically. This is surprising, given the long-standing interest in solid azides as explosives. In addition, the importance of azides in many other areas of science is growing rapidly,<sup>41</sup> as illustrated by their recent use in solid-state click reactions and in studies of the photodynamics of crystals.<sup>42,43</sup>

The presence of multiple short azide-tetrazole N···N contacts in Form I and low-temperature Form II may reflect the characteristic polarization of ATPH (Figure 2a), which is expected to strengthen association by enhancing the electrophilic character of the azido group and the electron-rich nature of the tetrazole ring. Recent computational studies have confirmed that interactions of the type suggested by side-on structure **8** (where D is a suitable donor) can offer significant stabilization and help determine the conformations and associative preferences of

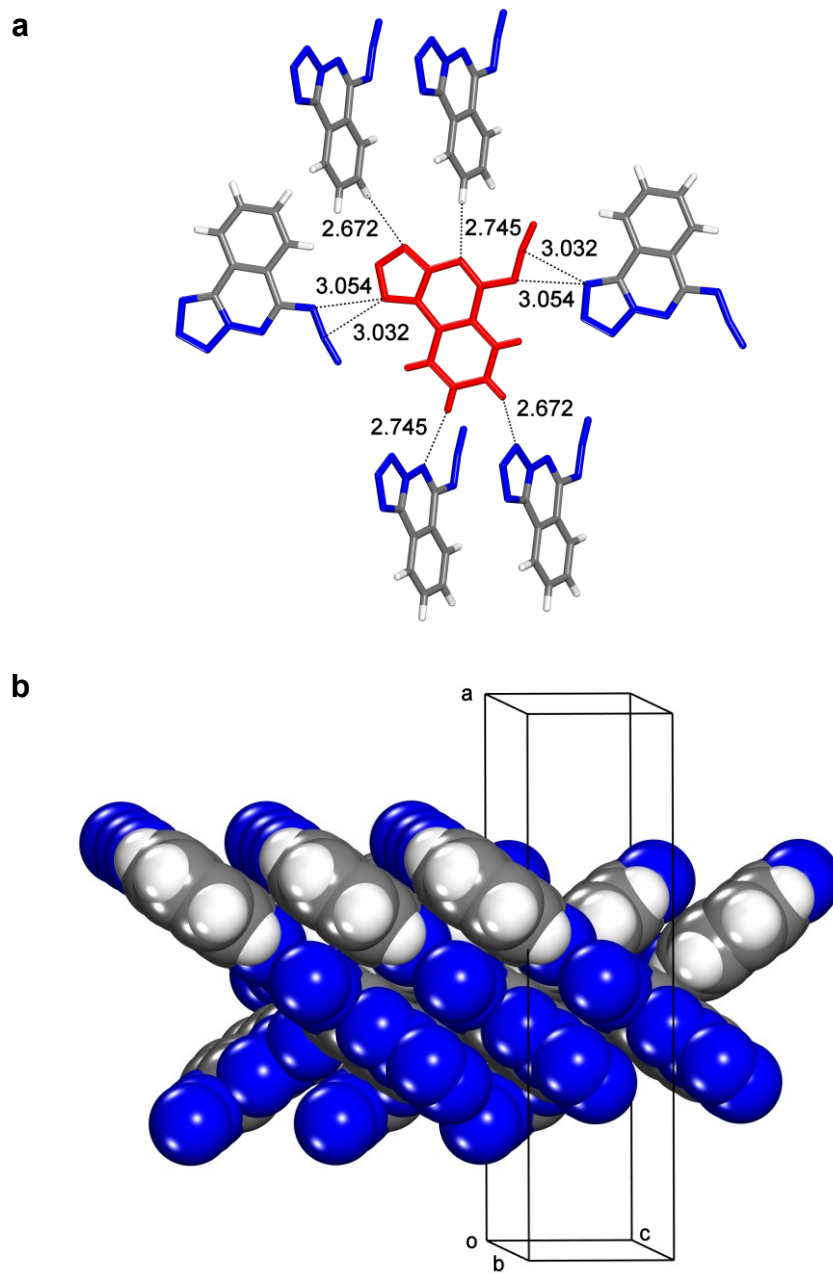
organic azides.<sup>44</sup> The structures of Forms I and II of ATPH suggest that end-on interactions (**9**) may also play an important role. For geometric reasons, the presence of multiple N $\cdots$ N interactions in Forms I and II forces adjacent molecules of ATPH to lie in different planes, thereby favoring herringbone packing (Figure 3b). Herringbone patterns of molecular organization in energetic materials are noteworthy because they are often associated with enhanced sensitivity to impact.<sup>45–48</sup> In alternative layered solids, kinetic energy introduced by mechanical stimuli may be more readily dispersed by converting it into the sliding motion of adjacent sheets.



Screening for additional polymorphs of ATPH was facilitated by using confocal Raman microscopy to scan samples of crystals produced under various conditions. Bands near 1400 cm<sup>-1</sup> proved to be particularly suitable for distinguishing solid forms, and DFT at the B3LYP/6-311+G(3df,2p) level was used to assign the bands to coupled modes involving the azido group, the phthalazine ring, and the tetrazole ring.<sup>49</sup> Positions of the bands in Form I and other polymorphs of ATPH are included in Table 1.

**Form III of ATPH.** Crystallization of ATPH induced by slow evaporation of solutions in isopropanol/acetone yielded nearly colorless needles of a new polymorph, Form III, in the orthorhombic space group *Fdd2*. As in Forms I and II, ATPH adopts an essentially planar structure, and the dihedral angle  $|\theta_{\text{azide}}|$  defined by the azido group and the phthalazine ring is only 2.7°. The

N–N–N angle of the azido group is again slightly bent ( $170.8^\circ$ ), and the N–N distances in the group (1.121 and 1.256 Å) are within their normal range. Table 1 summarizes additional data, and Figure 4 provides views of the structure.



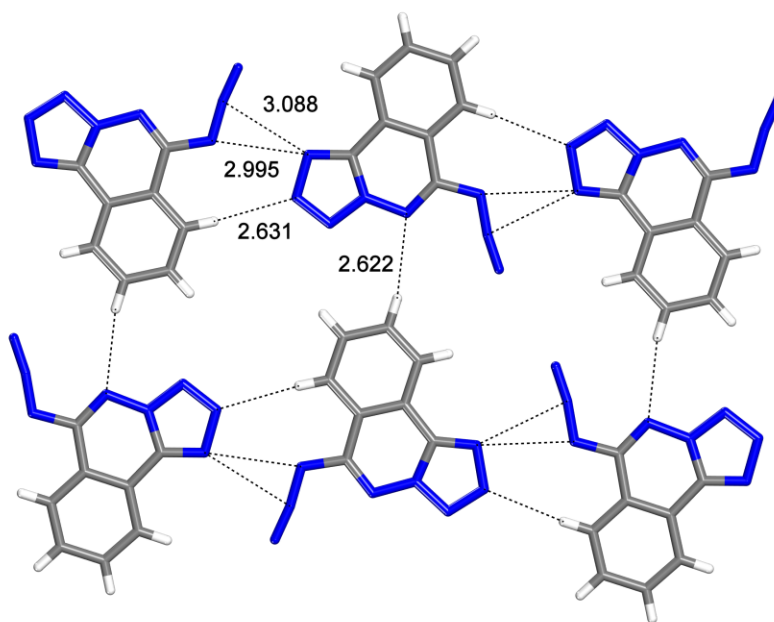
**Figure 4.** Representations of the structure of Form III of ATPH. (a) Image showing a central molecule (red), its six primary neighbors, and their key N···N and C–H···N interactions. All contacts that bring atoms closer together than the sum of their van der Waals radii are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å. (b) View of the structure along the *b*-axis showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors.

In Form III, each molecule of ATPH interacts with six neighbors to establish eight intermolecular interactions that bring atoms closer together than the sum of their van der Waals radii (Figure 4a). Each azido group engages in a total of four N···N interactions with nearby tetrazole rings, with N···N distances (3.032 and 3.054 Å) shorter than the sum of the van der Waals radii (3.10 Å). Each molecule also forms four short C–H···N contacts (2.672 and 2.745 Å). As in Forms I and II, herringbone packing is observed (Figure 4b).

**Form IV of ATPH.** Colorless plates obtained when ATPH was crystallized by allowing a solution in EtOAc to evaporate slowly at 50 °C were found to correspond to a new polymorph, Form IV, which belongs to the monoclinic space group  $P2_1/c$ . As in Forms I–III, ATPH is virtually planar in Form IV, and the dihedral angle  $|\theta_{\text{azide}}|$  is 2.1°. Values within the normal ranges are observed for the N–N–N angle of the azido group (171.4°) and its N–N distances (1.120 and 1.257 Å). Additional data are presented in Table 1, and a view of the structure is shown in Figure 5. Molecules of ATPH are joined head-to-tail to build tapes held together by short azide-tetrazole N···N contacts (2.995 and 3.088 Å) and by C–H···N interactions (2.631 Å). The tapes are



connected by additional C–H···N interactions (2.622 Å) to produce sheets, which stack at a distance of 3.23 Å to give the observed structure.

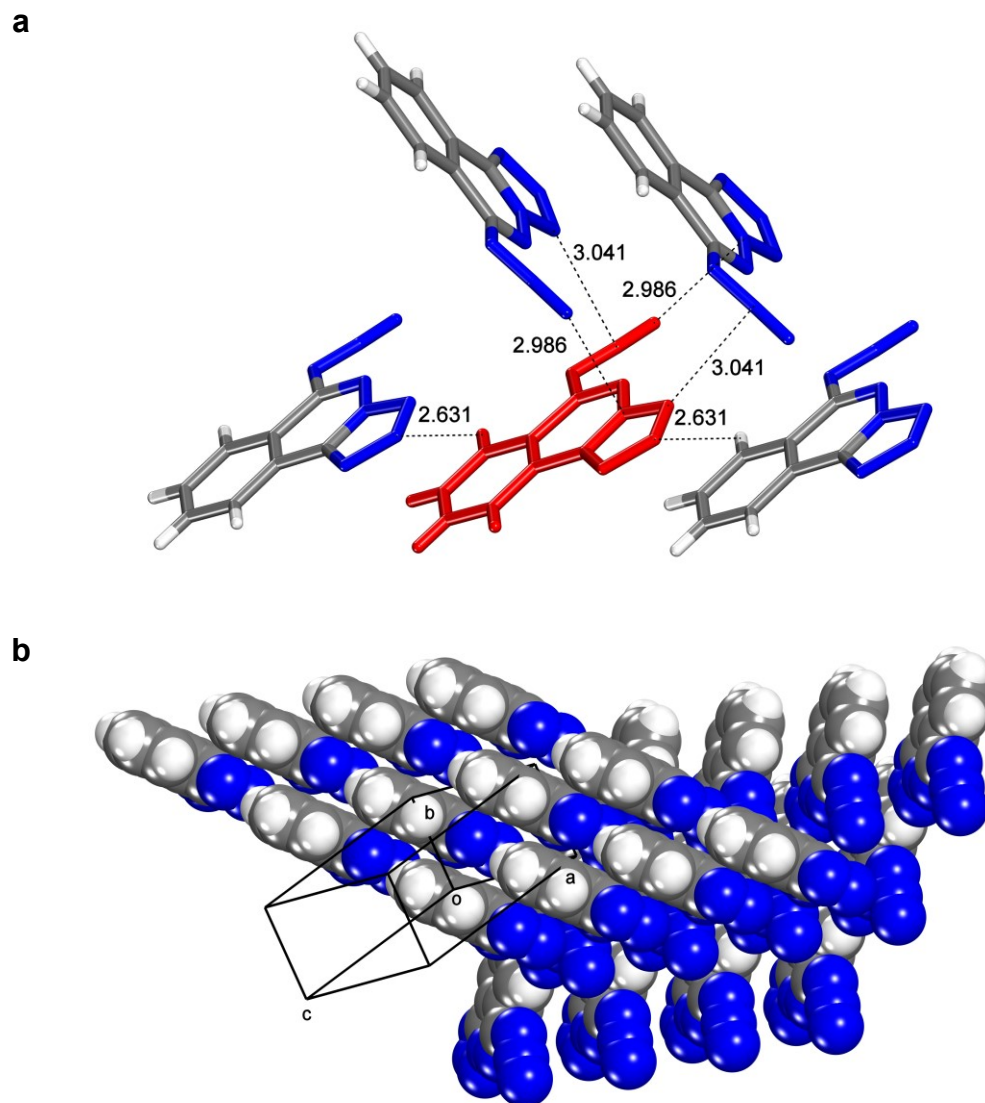


**Figure 5.** Representation of the structure of Form IV of ATPH, showing part of a sheet viewed approximately along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their normal colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å.

The discovery of Form IV of ATPH is significant because it shows that a compound related to established energetic materials can be induced to crystallize both in herringbone and layered arrangements. The widespread notion that explosives with a layered molecular packing are inherently less sensitive to impact is based mainly on empirical comparisons of materials with different compositions, although the notion has also been supported by computational studies using a phonon up-pumping model.<sup>50</sup> ATPH shows that extensive polymorphic screening can be used in

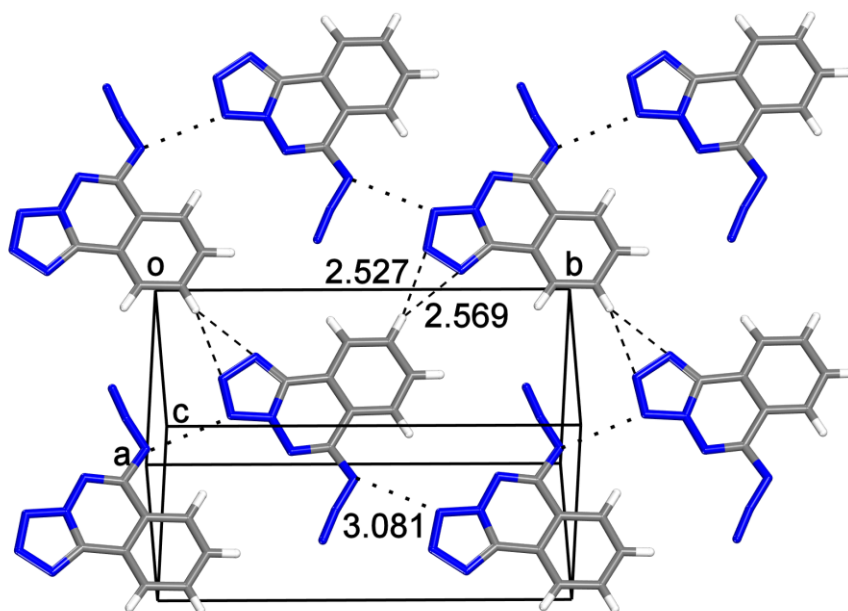
certain cases to produce energetic materials in either herringbone or layered forms, thereby allowing impact sensitivity and other parameters to be compared in cases where a single molecular component is arranged in distinctly different ways. Polymorphic screening is already widely used to search for improved explosives,<sup>24,51</sup> but it typically serves as a way to adjust densities and velocities of detonation within a series of closely related structures. The behavior of ATPH suggests that new energetic materials can be devised to show distinctive polymorphic behavior, such as existing in large numbers of forms with diverse structural arrangements. In such cases, forms with lower impact sensitivity can be selected from among multiple candidates, and the relationship between explosive decomposition and molecular packing can be examined in detail.

**Form V of ATPH.** Crystals of new polymorph, Form V, were grown by layering hexane over solutions of ATPH in  $\text{CHCl}_3$ . Slow diffusion produced colorless prisms belonging to the monoclinic space group  $P2_1$ . As in previous cases, ATPH favors a nearly planar structure. The dihedral angle  $|\theta_{\text{azide}}|$  involving the azido group is  $11.2^\circ$ , and the bond lengths lie within the normal ranges. Additional information is presented in Table 1, and views of the structure are shown in Figure 6. Each molecule takes part in four characteristic azide-tetrazole interactions (Figure 6a), with  $\text{N}\cdots\text{N}$  distances (2.986 and 3.041 Å) shorter than the sum of the van der Waals radii (3.10 Å). In addition, each molecule engages in two short  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  interactions (2.631 Å). As in Forms I–III, the geometry of the  $\text{N}\cdots\text{N}$  interactions forces neighboring molecules to lie in different planes, leading to herringbone packing (Figure 6b).



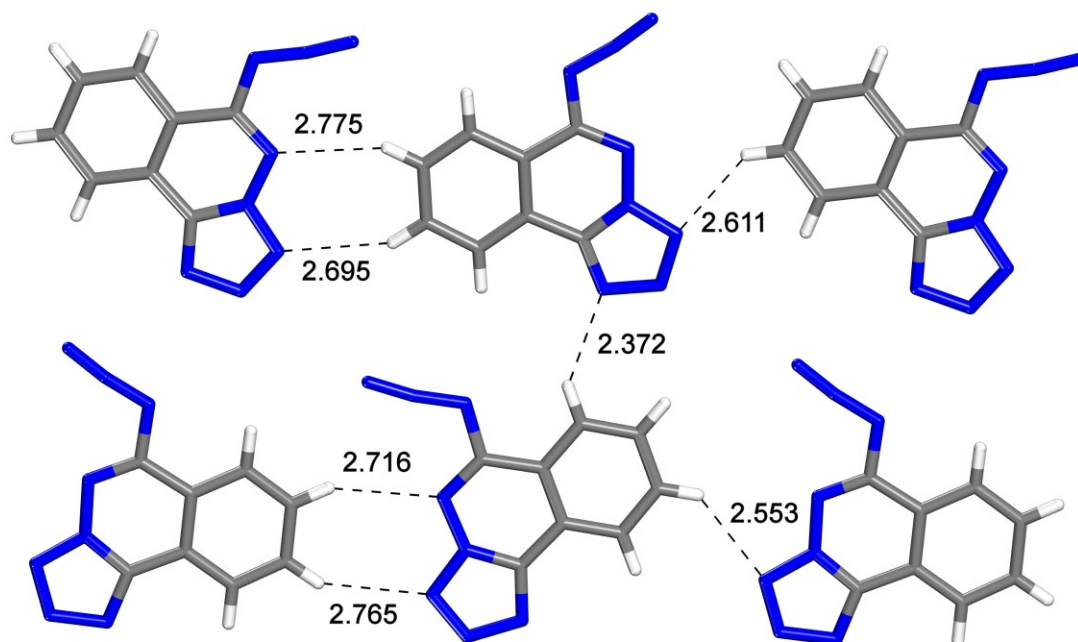
**Figure 6.** Representations of the structure of Form V of ATPH. (a) Image showing a central molecule (red), its four primary neighbors, and their close contacts. Key interactions are indicated by broken lines, with N $\cdots$ N and N $\cdots$ H distances given in Å. (b) View of the structure showing the characteristic herringbone packing. Unless indicated otherwise, atoms appear in their standard colors.

**Form VI of ATPH.** Although ATPH is sensitive to heat, we found that it melts without significant decomposition and recrystallizes as the melt is cooled. Screening the results of multiple melt crystallizations by polarized-light optical microscopy and Raman microscopy revealed that resolidified samples occasionally contain regions composed of new polymorph, Form VI. Monocrystalline areas could be cut away from surrounding material and used to solve the structure. In Form VI, which belongs to the monoclinic space group  $P2_1/c$ , ATPH is nearly planar and has normal bond lengths and a dihedral angle  $|\theta_{\text{azide}}|$  of  $2.0^\circ$ . Table 1 summarizes additional data, and Figure 7 provides a view of the structure. Molecules of ATPH are joined head-to-tail along the  $b$ -axis to form tapes held together by short azide-tetrazole  $\text{N}\cdots\text{N}$  contacts ( $3.081 \text{ \AA}$ ). The tapes are connected by  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  interactions ( $2.527$  and  $2.569 \text{ \AA}$ ) to produce sheets perpendicular to the  $ac$ -diagonal, and the sheets stack at a distance of  $3.15 \text{ \AA}$  to give the observed structure.



**Figure 7.** Representation of the structure of Form VI of ATPH, showing part of a sheet viewed along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their standard colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···N and N···H distances given in Å.

**Form VII of ATPH.** In addition to yielding Forms I–VI with  $Z' = 1$  or 2, crystallization of ATPH also gave rise to a new polymorph, Form VII, with  $Z' = 4$ . Form VII was produced as colorless blocks by allowing a solution of ATPH in 2-butanone/toluene to evaporate slowly at 50 °C, and it was found to belong to the monoclinic space group  $P2_1/c$ . As in all other structures examined, the azido group lies close to the plane of the phthalazine ring, and the average value of  $|\theta_{\text{azide}}|$  is 1.5°. Table 1 summarizes additional data, and Figure 8 shows that multiple in-plane C–H···N interactions help lead to the formation of a structure composed of stacked sheets. Remarkably, the shortest intermolecular N···N distances within the sheets (about 3.18 Å) are significantly longer than twice the sum of the van der Waals radii ( $2 \times 1.55 = 3.10$  Å).



**Figure 8.** Representation of the structure of Form VII of ATPH, showing part of a sheet viewed along the *ac*-diagonal. Atoms appear in their standard colors, and key contacts are indicated by broken lines, with N···H distances given in Å.

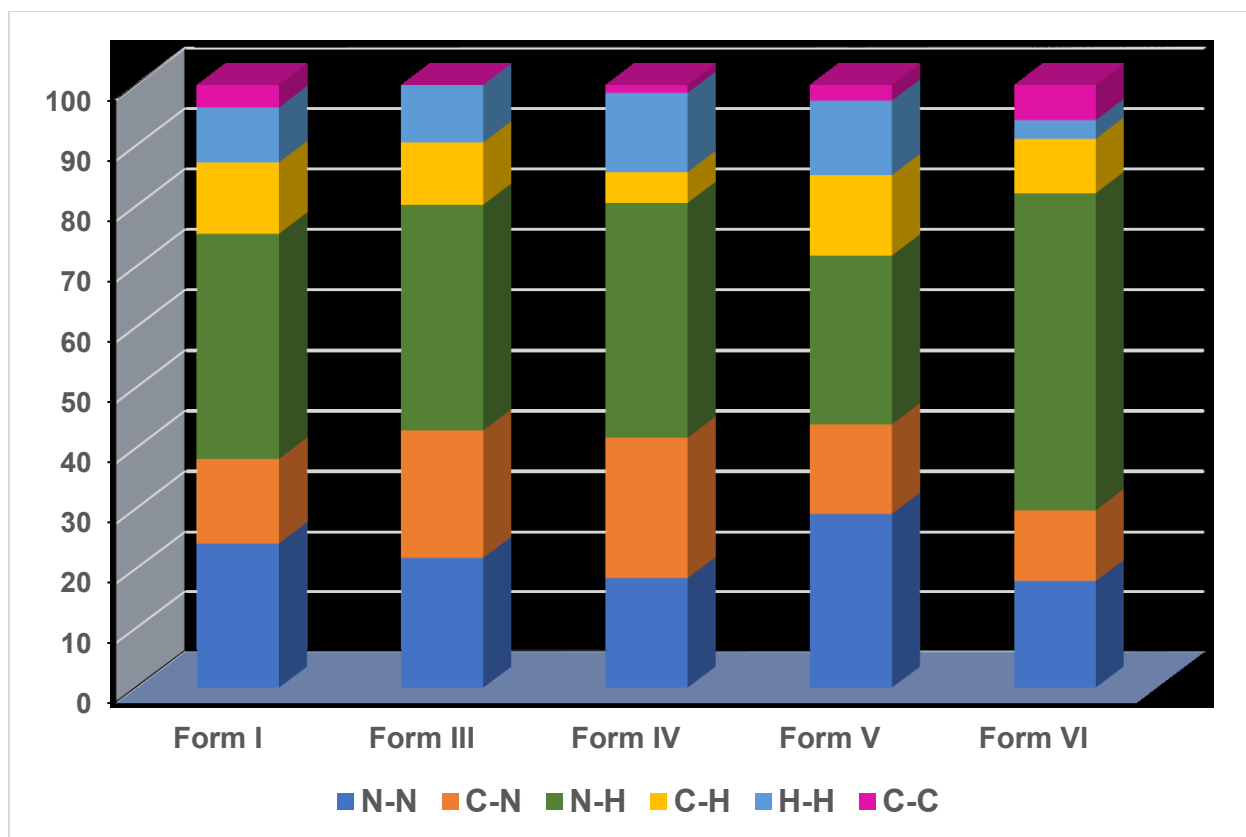
We also found two related structures (Forms VIIa and VIIb) composed of stacked sheets like those of Form VII. Forms VIIa and VIIb were observed repeatedly in different samples. Their simulated powder X-ray diffraction patterns are closely related, and reconstructed precession patterns display characteristic diffuse scattering in the direction of stacking. These observations suggest that stacking is not commensurate, that the number of layers in a unit cell may vary or be modulated, and that Forms VIIa and VIIb should be regarded as different versions of a single structure in which ATPH forms stacked sheets.<sup>49</sup>

**Origins of the High Polymorphism of ATPH.** In general, polymorphs that can be isolated and characterized vary little in energy ( $\leq 1\text{--}2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ),<sup>24,52</sup> and potential forms outside this range are usually inaccessible. Even so, other polymorphs often lie close in energy to the most stable form, and it has been suggested that all compounds can exist in different polymorphic forms and that the number of known forms reflects the effort made to find them.<sup>53</sup> Polymorphism is indeed common, yet few compounds have proven to resemble ROY, the current CSD record-holder,<sup>27–29</sup> by existing in many solid forms. The high polymorphism of ATPH is therefore noteworthy, especially because the seven known forms have resulted from routine screening.

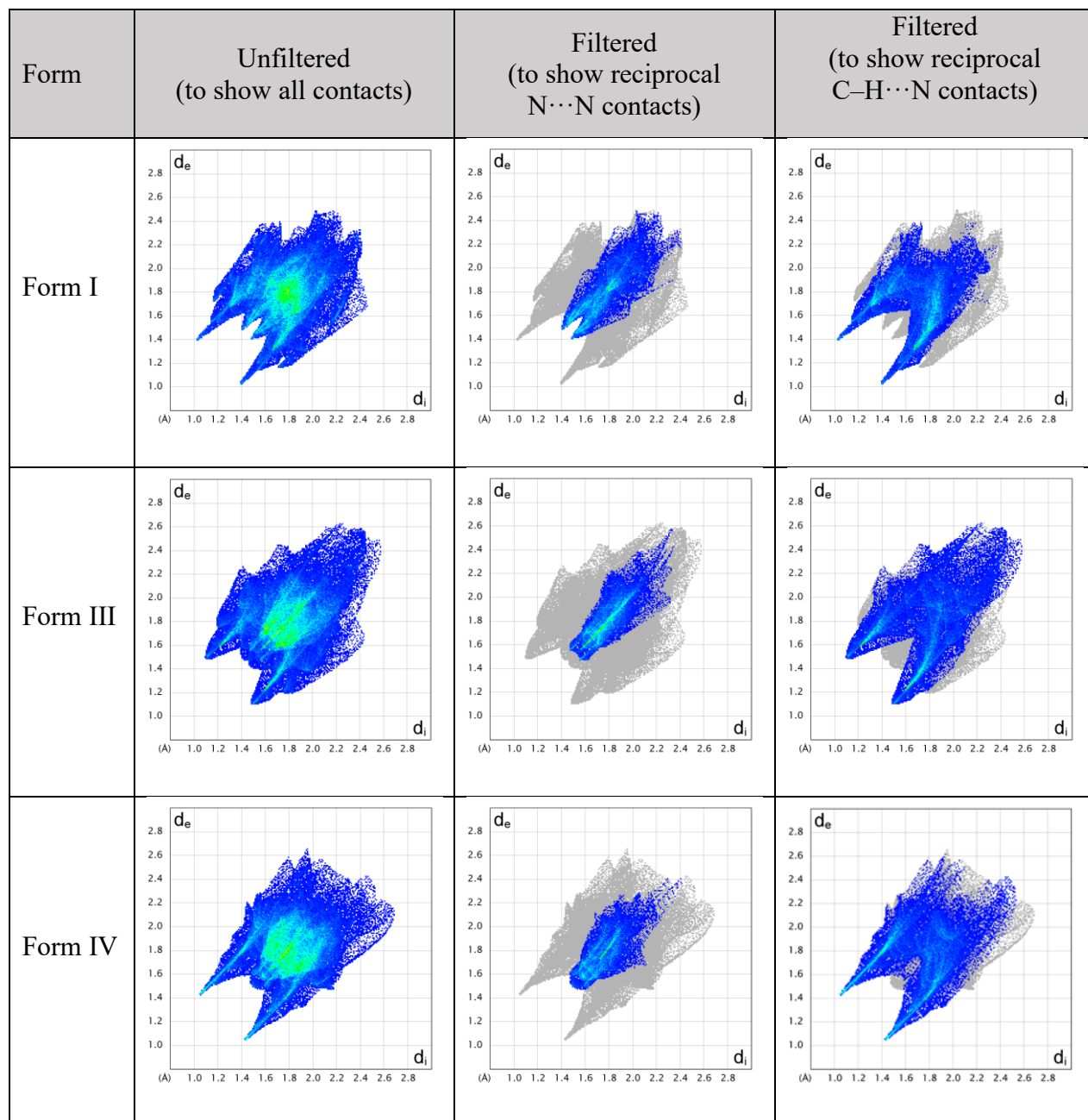
ATPH adopts a conformation that is essentially the same in all known structures, so the conspicuous polymorphism of the compound does not arise from high molecular flexibility. Moreover, statistical analyses of the CSD have not shown that polymorphism and flexibility are closely correlated.<sup>25,54,55</sup> To probe the unusual behavior of ATPH, we constructed Hirshfeld surfaces and related two-dimensional fingerprint plots corresponding to molecules in selected polymorphs.<sup>56,57</sup> For simplicity, only forms with  $Z' = 1$  were analyzed. The Hirshfeld surface of a molecule in a crystal traces the origin of local electron density, usually by showing where the density contributed by atoms in the molecule is equal to the density derived from all other atoms in the structure. The surface can be colored to reflect parameters indicating close intermolecular contacts, such as the distance from the surface to the nearest atomic nucleus in another molecule. Related fingerprint plots can be used to show the relative number of points on the Hirshfeld surface that have specific values of distance to the nearest external atomic nucleus ( $d_e$ ) and distance to the nearest internal atomic nucleus ( $d_i$ ). As the frequency of finding a particular coordinate ( $d_e, d_i$ ) increases, the color at that point on the fingerprint plot changes from blue to red.

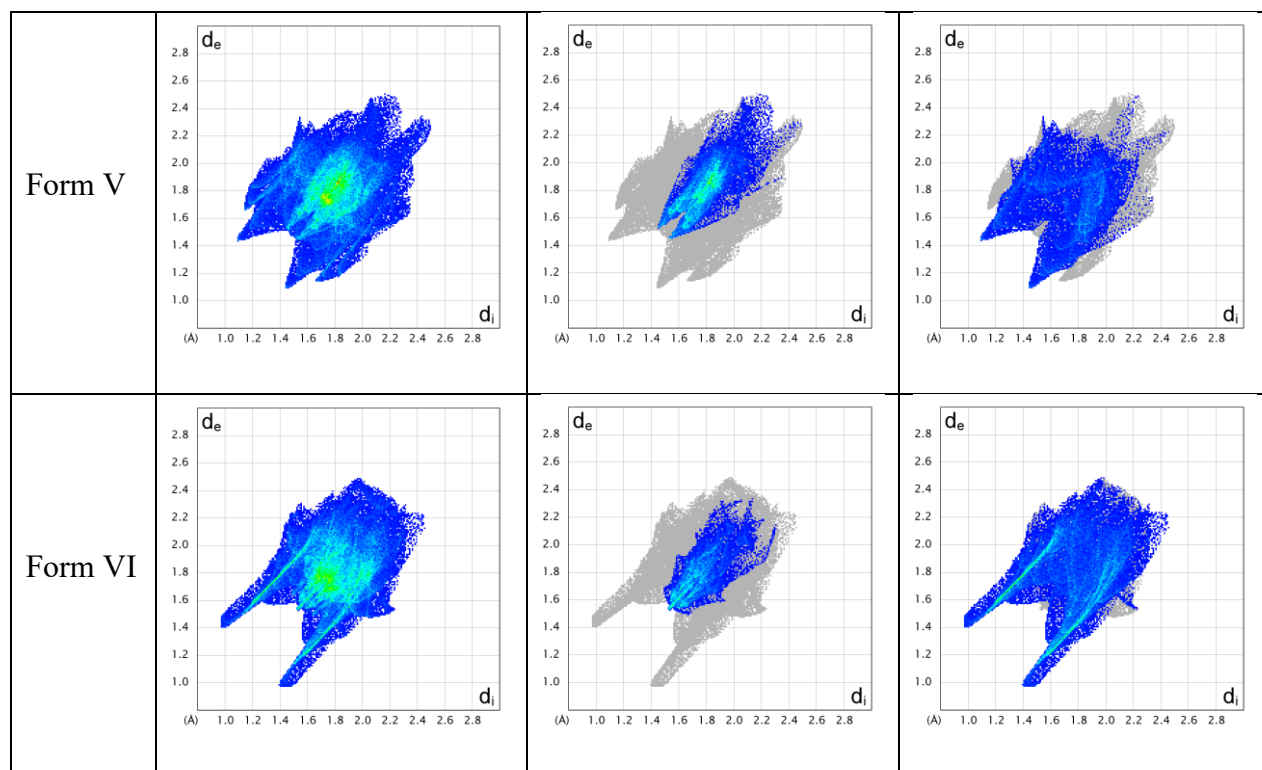
Figure 9 shows how various interatomic contacts contribute to the Hirshfeld surfaces of molecules of ATPH in the five polymorphs with  $Z' = 1$  (Forms I, III, IV, V, and VI). Figure 10 presents the corresponding fingerprint plots, both unfiltered (to portray contacts involving all atoms in ATPH) and filtered (to focus attention on  $N\cdots N$  and  $C-H\cdots N$  contacts). Detailed structural analyses of Forms I–VI (Figures 3–7) establish that multiple short  $N\cdots N$  and  $C-H\cdots N$  contacts are present in all six structures. Figure 9 supports this assessment quantitatively by showing that  $N\cdots N$  and  $C-H\cdots N$  contacts together contribute 55–70% of the entire Hirshfeld surfaces corresponding to the five polymorphs with  $Z' = 1$ . The unfiltered plots in Figure 10 are generally similar because the structures are all composed of ATPH, and the conspicuous long spikes ( $d_e$  or  $d_i \approx 1.0$  or  $1.4$ ) arise from  $C-H\cdots N$  contacts, as confirmed by the corresponding filtered plots. Comparison of the filtered  $N\cdots N$  plots reveals that Forms IV and VI have a significantly lower frequency of points near  $d_e \approx d_i \approx 1.6$  Å arising from close  $N\cdots N$  contacts. This observation is consistent with the finding that these two forms favor sheet structures in which  $N\cdots N$  interactions are less important than in the herringbone arrangements of the other forms.





**Figure 9.** Percentage contributions made by various interactions to the Hirshfeld surfaces of molecules of ATPH in the five polymorphs with  $Z' = 1$ .





**Figure 10.** Two-dimensional unfiltered and filtered fingerprint plots of the Hirshfeld surfaces corresponding to molecules of ATPH in the five polymorphs with  $Z' = 1$ . The 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 blue to red as the frequency increases.

ATPH joins a select set of compounds in the CSD that exist primarily in a single conformation but are highly polymorphic.<sup>58,59</sup> Hidden among  $10^6$  inventoried structures, such compounds can easily be overlooked; when they are noticed, it is tempting to dismiss them as oddities in the realm of molecular crystallization. In fact, their unusual behavior is a potentially

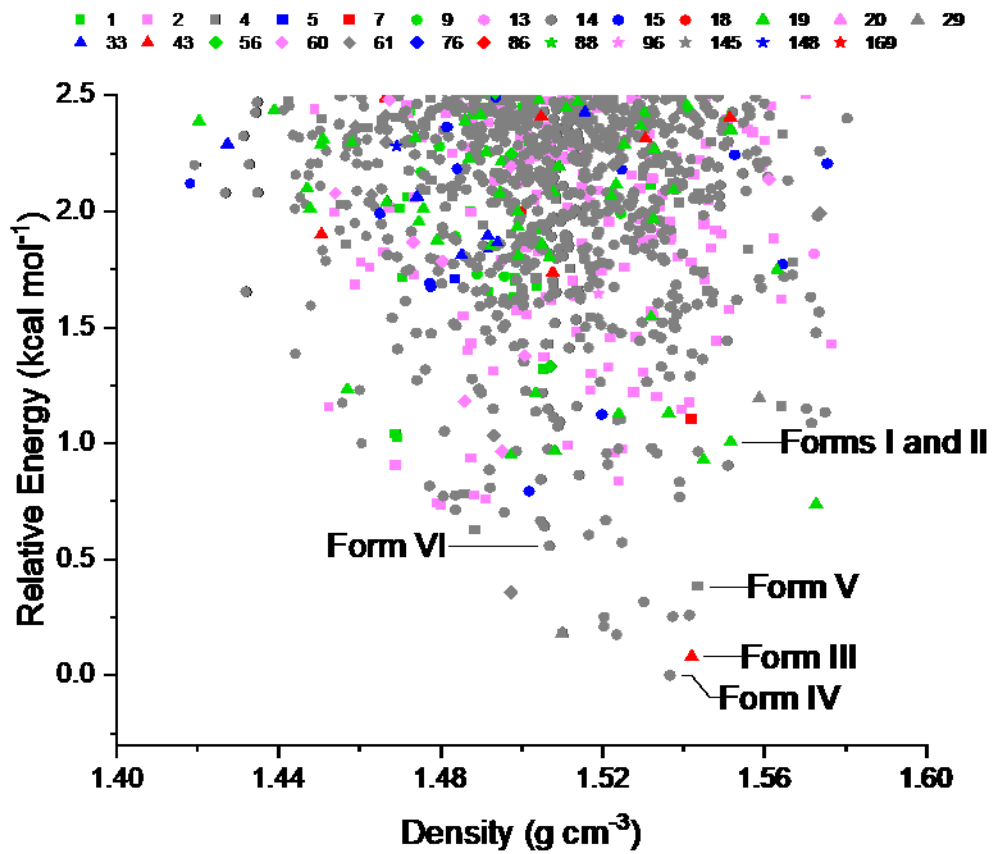
valuable source of ideas about the origin of polymorphic diversity. Unfortunately, factors underlying the properties of these special compounds cannot be identified by statistical analyses of the CSD, because the set of examples is too small. Instead, their behavior must be examined in other ways, such as by carefully analyzing observed and predicted structures.

Inspection of the seven fully characterized structures of ATPH reveals the predominance of N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N interactions, as measured by their collective contribution to Hirshfeld surfaces (Figure 9) and by the presence of multiple N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N contacts with distances shorter than the sum of the van der Waals radii of the atoms involved (Figures 3–7). These contacts are generally weaker and less directional than interactions such as hydrogen bonds, which can play major roles in controlling molecular organization in solids. Even so, the cohesion of molecules of ATPH may be strong enough to keep metastable structures that are formed during initial stages of crystallization from rearranging to favor the emergence of more stable forms. Moreover, Figures 3–7 show that virtually every atom of nitrogen and hydrogen in ATPH takes part in close N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N contacts in at least one polymorph. As a result, each molecule of ATPH and its closest neighbors can adopt many relative orientations, yet still allow the resulting structure to incorporate enough N $\cdots$ N and C–H $\cdots$ N contacts to ensure stability.

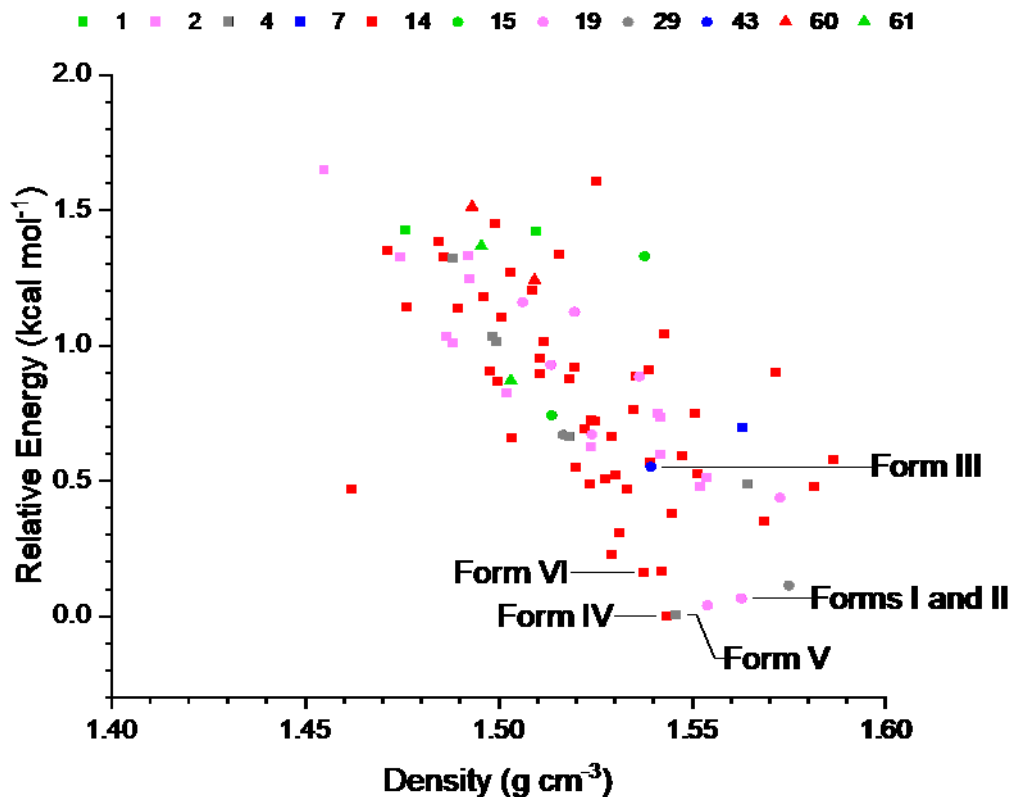
**Crystal Structure Prediction of ATPH.** To confirm the origins of the high polymorphism of ATPH and to identify accessible forms that might remain undiscovered, we undertook crystal structure prediction (CSP) using a global search for local minima on the lattice-energy surface.<sup>60</sup> The initial CSP approach employed quasi-random structure generation, followed by energy minimization using an empirically-parameterized repulsion-dispersion method with atomic

multipole electrostatics.<sup>61,62</sup> At this stage, the molecular geometry of ATPH was held fixed in the DFT-optimized planar conformation of the isolated molecule, as represented by structure **2** in Figure 1. As a result, this preliminary assessment did not consider potential polymorphism resulting from isomerism or from alternative conformations generated by changing the dihedral angle  $|\theta_{\text{azide}}|$  substantially. These modifications were deemed unlikely to yield low-energy crystal structures because of their high molecular energies. The landscape of potential polymorphs was explored for structures in the 25 most frequently observed space groups ( $P2_1/c$ ,  $P2_12_12_1$ ,  $P\bar{1}$ ,  $P2_1$ ,  $Pbca$ ,  $C2/c$ ,  $Pna2_1$ ,  $Cc$ ,  $Pca2_1$ ,  $C2$ ,  $P1$ ,  $Pbcn$ ,  $Pc$ ,  $P2_12_12$ ,  $Fdd2$ ,  $Pccn$ ,  $P2/c$ ,  $I4_1/a$ ,  $R\bar{3}$ ,  $P4_1$ ,  $P4_32_12$ ,  $P4_12_12$ ,  $P4_3$ ,  $P3_2$ , and  $P3_1$ ) with one molecule in the asymmetric unit ( $Z' = 1$ ), as well as in the 5 most frequently observed space groups with  $Z' = 2$  ( $P\bar{1}$ ,  $P2_1/c$ ,  $P2_1$ ,  $P2_12_12_1$ , and  $P1$ ).

The predicted polymorphic landscape is densely populated (Figure 11a), with 12 structures lying within  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  of the global minimum and 228 within  $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , which is the range of energies that includes 95% of all known polymorphs.<sup>52</sup> The large number of possible structures supports the conclusion that ATPH is unusually predisposed to polymorphism, and the diversity of packing arrangements within the predicted structures demonstrates that neighboring molecules can engage in  $\text{N}\cdots\text{N}$  and  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  contacts in many different ways without changing the lattice energy substantially.



a



b

**Figure 11.** (a) Plot showing the energies and densities of crystal structures of ATPH as predicted using an empirically parametrized force field with atomic multipole electrostatics. The polymorphic landscape was explored for structures with  $Z' = 1$  in the 25 most frequently observed space groups, and with  $Z' = 2$  in the 5 most frequently observed space groups. ATPH was held in its optimized planar gas-phase conformation. Each plotted point represents a predicted polymorph, and the color identifies the space group according to the legend. (b) Analogous plot after re-optimization at the periodic DFT-D level of theory. The structures that were optimized were taken from the  $1.195 \text{ kcal mol}^{-1}$  low-energy window of the initial CSP. Structures corresponding to the observed Forms I, II, III, IV, V, and VI are labeled.

The predicted crystal structures of lowest energy are provided in the Supporting Information. Five characterized polymorphs of ATPH have  $Z' = 1$  (Forms I, III, IV, V, and VI), and all of them appear within the set of structures predicted to have the lowest energies at the force-field level. The global energy minimum and the structure predicted to have the second lowest energy correspond to experimental Forms IV and III, respectively (Figure 11a). Forms V, VI, and I (in order of decreasing calculated stability) were found at slightly higher energies, all within just over 1 kcal mol<sup>-1</sup> of the global energy minimum (Figure 11a). Energy minimization of Form I ( $Z' = 1$ ) and the related low-temperature Form II ( $Z' = 2$ ) proved to give the same structure. How well these matches fit the observed structural data was assessed by determining the root-mean-square deviation (RMSD) in atomic positions within a cluster of 30 molecules taken from the predicted and experimental crystal structures, as calculated using the COMPACT algorithm.<sup>63</sup> RMSD<sub>30</sub> values for structures predicted at the force-field level are shown in Table 2.

**Table 2. RMSD<sub>30</sub> Values and Energies (Relative to the Global Minimum) for Predicted Matches to the Experimentally Observed Polymorphs of ATPH<sup>a</sup>**

| polymorph | force field               |  | periodic DFT-D            |  |
|-----------|---------------------------|--|---------------------------|--|
|           | RMSD <sub>30</sub><br>(Å) | relative energy<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | RMSD <sub>30</sub><br>(Å) | relative energy<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) |
| Form I    | 0.16                      | 1.006  | 0.13                      | 0.066  |
| Form II   | 0.24                      | 1.006  | 0.22                      | 0.066  |
| Form III  | 0.68                      | 0.079  | 0.66                      | 0.552  |
| Form IV   | 0.27                      | 0  | 0.26                      | 0  |
| Form V    | 0.61                      | 0.382  | 0.58                      | 0.004  |
| Form VI   | 0.21                      | 0.557  | 0.18                      | 0.162  |



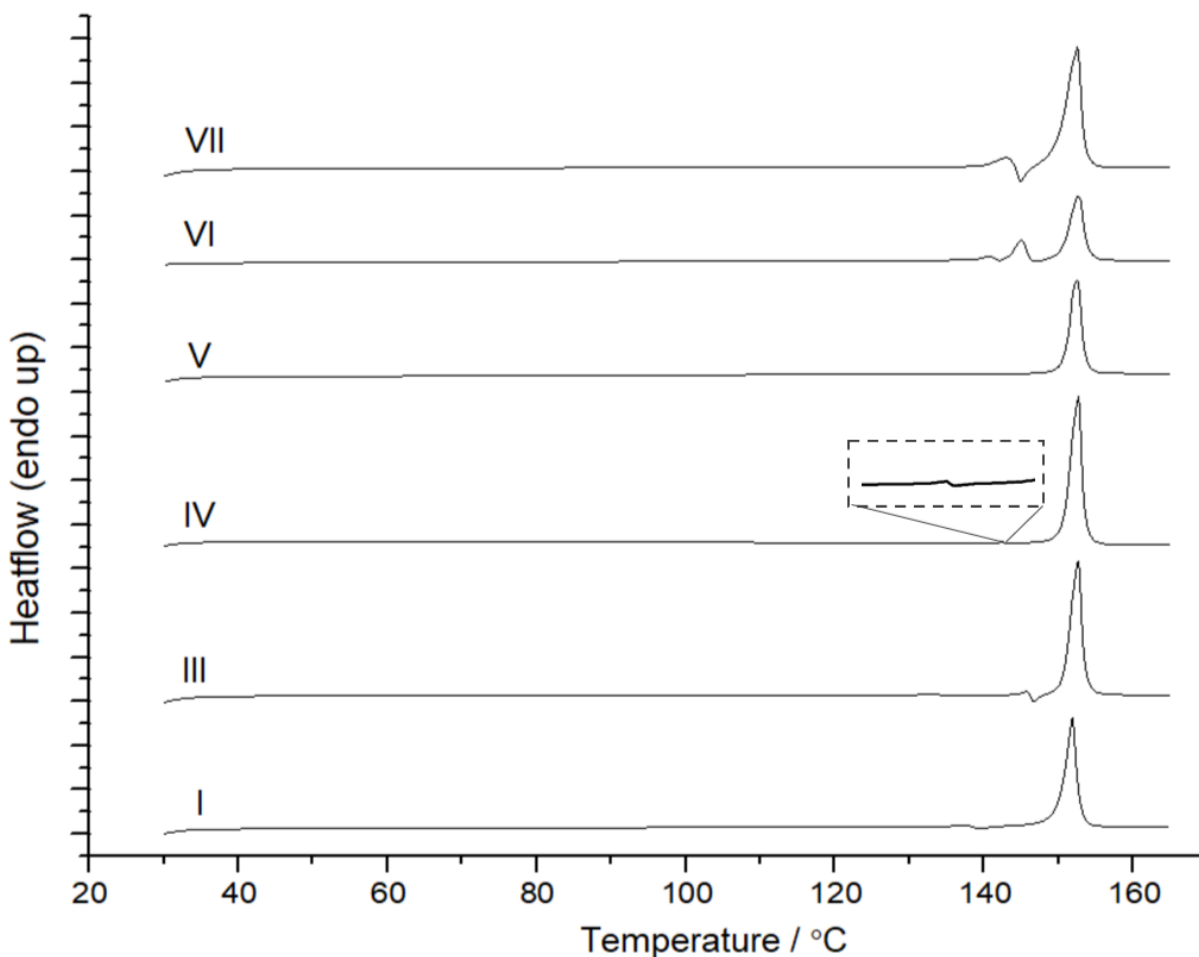
<sup>a</sup>Results shown after the force-field and periodic DFT-D stages of optimization

**Using DFT-D to Re-optimize the Predicted Crystal Structures of ATPH.** In performing CSP on ATPH, we found that the relative energies of predicted structures were very sensitive to the level of theory used to describe the intermolecular electrostatic interactions, as described in greater detail in the Supporting Information. In addition, energetic errors arising from fixing ATPH in its optimized planar gas-phase conformation are also potentially important, given that  $|\theta_{\text{azide}}|$  varies by about  $11^\circ$  in the polymorphs characterized experimentally. To increase our confidence in the calculated relative energies, we re-optimized the 86 predicted structures of lowest energy (those within  $1.195 \text{ kcal mol}^{-1}$  of the global minimum) to allow the molecular geometry of ATPH to adapt within each crystal structure. The re-optimization used periodic DFT calculations with the PBE functional and the D3 empirical dispersion correction as implemented in VASP.<sup>64,65</sup>

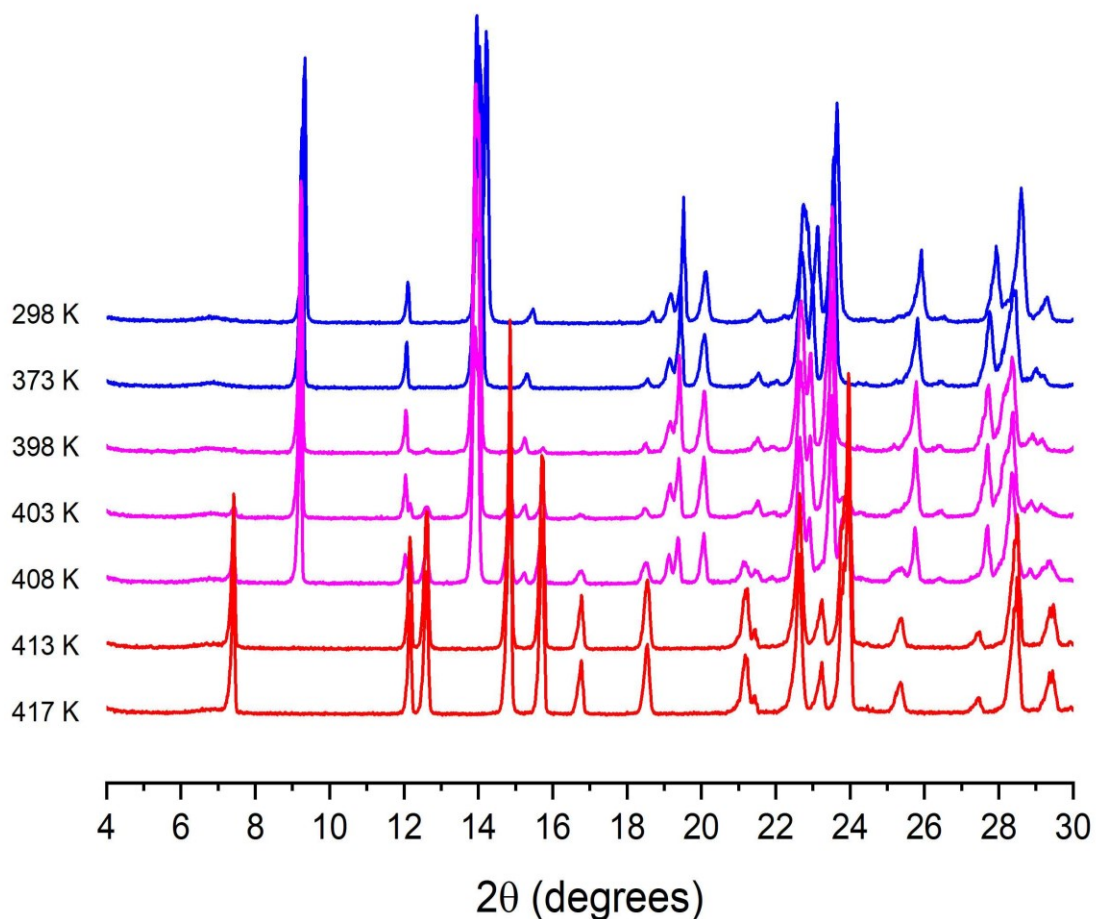
In the resulting distribution of structures (Figure 11b), all six matches to the experimental polymorphs proved to lie within  $0.60 \text{ kcal mol}^{-1}$  of the global minimum. After re-optimization (DFT-D), the predicted structure corresponding to Form IV remained the global energy minimum. However, the new calculated energy difference between Form IV ( $|\theta_{\text{azide}}| = 2.1^\circ$  as determined experimentally) and Form V ( $|\theta_{\text{azide}}| = 11.2^\circ$ ) was found to be only  $0.004 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Despite having completely different sets of intermolecular interactions, Forms IV and V are predicted to be energetically equivalent within computational error. Clearly, Form V was disfavored in initial calculations at the force-field level by constraining ATPH to have  $\theta_{\text{azide}} = 0$ . As shown in Table 2, the geometric agreement between predicted and observed crystal structures was improved for all

polymorphs by DFT-D re-optimization. Although our polymorphic screening was carried out using only routine methods without automation, it was effective enough to have produced four of the six  $Z' = 1$  and  $Z' = 2$  structures predicted to be the most stable.

**Experimental Determination of the Relative Stabilities of the Observed Polymorphs of ATPH.** Phase-pure samples of polymorphs of ATPH could be prepared under well-defined conditions of crystallization, as described in the Experimental and Computational Methods section. Phase purity was assessed by examining the region near  $1400\text{ cm}^{-1}$  in Raman spectra and by comparing powder X-ray diffraction patterns of the bulk samples with simulated patterns derived from structures determined by single-crystal X-ray diffraction. The production of phase-pure samples allowed us to examine various properties of the polymorphs, including their relative stability. For all five  $Z' = 1$  forms, data obtained by differential scanning calorimetry (DSC) are summarized in Figure 12. All samples showed similar melting behavior, with an onset near  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  and a peak near  $152\text{ }^{\circ}\text{C}$ . With the exception of Form V, all samples showed subtle transitions in the range  $136\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$  characterized by a small endotherm followed by a small exotherm. Raman spectroscopy and variable-temperature powder X-ray diffraction were used to determine that the transitions near  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  correspond to the conversion of Forms I, III, IV, and VI into Form V. The illustrative series of variable-temperature powder X-ray diffraction patterns in Figure 13 shows the transformation of Form I into Form V, and other series are provided in the Supporting Information.



**Figure 12.** DSC curves corresponding to  $Z' = 1$  Forms I, III, IV, V, and VI of ATPH. The heating rate was  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , and aluminium pans used for the measurements were sealed manually to avoid pressure-induced polymorphic transformations. In the case of Form IV, an enlarged view of the region near  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  is provided to show the transition to Form V.



**Figure 13.** Representative variable-temperature powder X-ray diffraction patterns showing the thermal transformation of Form I of ATPH into Form V.

These experiments established that Form V is more stable than the other characterized  $Z'$  = 1 polymorphs at elevated temperatures. Additional information about relative stability was obtained by mixing phase-pure samples of the polymorphs with isopropanol, stirring the resulting slurries rapidly at 25 °C for extended periods, recovering the solids by filtration, and using powder X-ray diffraction and Raman spectroscopy to identify the forms recovered. Form VI could not be included in these studies because it needed to be extracted from limited areas of recrystallized

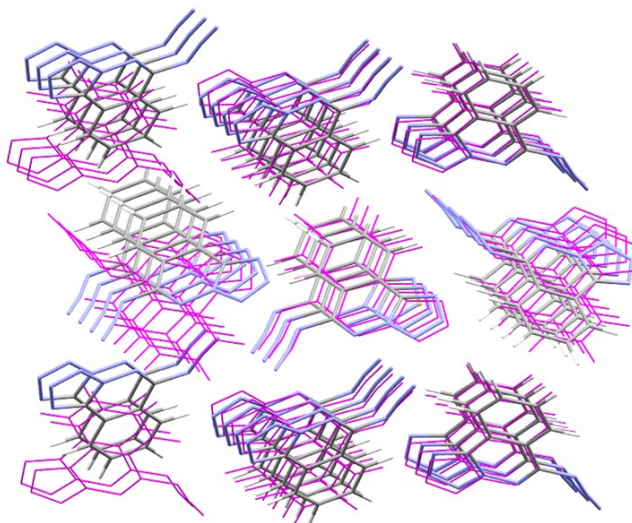
melts, and sufficient material was not available. After 72 h of stirring in isopropanol at 25 °C, Forms I, IV, and V remained unchanged, whereas Form III was converted into Form V, and Form VII was transformed into Form I. When the experiments were carried out at 50 °C for 24 h, all polymorphs examined except Form I were transformed into Form V. Further work revealed that Form I is more soluble than Form V at 25 °C, thereby showing that Form V is monotropically related to the other known polymorphs and is more stable at all temperatures. These findings agree well with the results of CSP after re-optimization using periodic DFT-D, which identified Form V (along with energetically equivalent Form IV) as the most stable structure on the polymorphic landscape. The order of stability determined by CSP for structures with  $Z' = 1$  or  $Z' = 2$  is  $V \approx IV > I = II > VI > III$ .

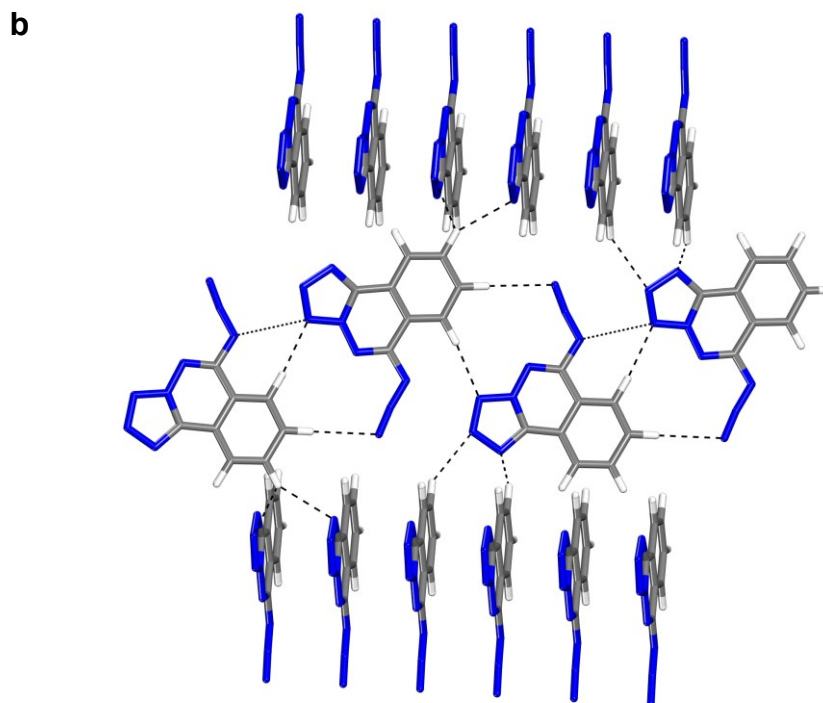
**Potential Undiscovered Polymorphs of ATPH.** Of the six crystal structures of ATPH predicted to have the lowest energies, four correspond to known polymorphs. Only Form III sits outside this group, with a calculated energy only 0.55 kcal mol<sup>-1</sup> above Forms IV and V. These results make us confident that the calculated energies are reliable and that other structures predicted to have low energies are potential undiscovered polymorphs of ATPH. The large number of such low-energy structures suggests that more polymorphs of ATPH can be isolated.

In particular, we highlight the two as-yet unobserved forms that lie among the six structures predicted to have the lowest energies. Between Forms V and I in energy is a predicted structure belonging to space group  $P2_12_12_1$  with  $Z' = 2$ . Molecules of ATPH in this structure are packed in a herringbone pattern similar to the one observed in Forms I and II, but with a change in relative molecular orientations. The structure of Form I (as predicted by DFT-D) and the currently

unobserved  $P2_12_12_1$  structure are overlaid in Figure 14a. Between Forms I and VI in energy is a predicted structure belonging to space group  $Pca2_1$ , which incorporates tapes held together by short azide–tetrazole  $N\cdots N$  contacts, as seen in Form VI. The tapes form sheets in Form VI, but they are packed in a herringbone manner in the undiscovered  $Pca2_1$  structure, with short  $C-H\cdots N$  (tetrazole) interactions between tapes (Figure 14b). The high latent polymorphic potential of ATPH makes the compound an attractive subject for testing new ways to increase the diversity of accessible solid forms. The missing low-energy  $P2_12_12_1$  and  $Pca2_1$  structures are conspicuous targets for polymorphic screening.

**a**





**Figure 14.** (a) Overlay of two predicted crystal structures of ATPH that have been re-optimized by periodic DFT-D. The structure shown in pink wireframe corresponds to observed Form I, and the structure shown with atoms in standard colors is that of the undiscovered low-energy  $P2_12_12_1$  analogue. (b) Predicted crystal structure of the unobserved low-energy  $Pca2_1$  polymorph of ATPH after periodic DFT-D re-optimization. The image shows the herringbone packing of tapes, with short  $N\cdots N$  and  $N\cdots H$  contacts indicated by broken lines.

## Conclusions

ATPH is a nitrogen-rich compound of broad interest. It is purported to be a natural product, yet is closely related to substances developed as energetic materials and is highly polymorphic despite having a nearly planar structure with little flexibility. Routine screening has yielded seven solid forms of ATPH, all characterized by single-crystal X-ray diffraction. The structures show diverse patterns of molecular organization, including both stacked sheets and herringbone packing. In all cases,  $N\cdots N$  and  $C-H\cdots N$  interactions play key roles in ensuring molecular cohesion. The high polymorphism of ATPH can be attributed in part to the ability of virtually every atom of nitrogen and hydrogen in the molecule to take part in close  $N\cdots N$  and  $C-H\cdots N$  contacts. As a result, adjacent molecules can be positioned in many different ways that are similar in energy, thereby giving rise to a polymorphic landscape with an unusually high density of potential structures. These conclusions are fully consistent with the results of in-depth computational studies. Knowledge gained by studying ATPH will be useful in the field of energetic materials, where access to multiple polymorphs can be used to clarify how performance depends on molecular packing. In addition, the behavior of ATPH confirms that broad insights about molecular crystallization, often acquired by subjecting structural databases to statistical analyses, can also come from using empirical and theoretical methods to study individual compounds that show distinctive behavior.



## Experimental and Computational Methods

**Computational Methodology Used in Gas-Phase Studies of ATPH.** DFT calculations related to the isomerization of ATPH and its IR and Raman spectra used the B3LYP functional implemented in Gaussian 16,<sup>66</sup> as described in detail in the Supporting Information.

**Force Field-Based Crystal Structure Prediction.** CSP was performed using the Global Lattice Energy Explorer (GLEE) program.<sup>67</sup> GLEE uses a low-discrepancy, quasi-random sampling of crystal packing variables to produce a uniform sampling of the lattice-energy surface. The gas-phase molecular structure of ATPH was first optimized in Gaussian 09 using PBE0/aug-cc-pVDZ with GD3BJ empirical dispersion.<sup>68</sup> The molecular structure was kept rigid throughout the initial CSP process. Trial structures were generated, and their lattice energies were minimized until 250,000 structures were obtained with one molecule in the asymmetric unit cell ( $Z' = 1$ ). These structures were produced by sampling in the 25 most frequently observed space groups ( $P2_1/c$ ,  $P2_12_12_1$ ,  $P\bar{1}$ ,  $P2_1$ ,  $Pbca$ ,  $C2/c$ ,  $Pna2_1$ ,  $Cc$ ,  $Pca2_1$ ,  $C2$ ,  $P1$ ,  $Pbcn$ ,  $Pc$ ,  $P2_12_12$ ,  $Fdd2$ ,  $Pccn$ ,  $P2/c$ ,  $I4_1/a$ ,  $R\bar{3}$ ,  $P4_1$ ,  $P4_32_12$ ,  $P4_12_12$ ,  $P4_3$ ,  $P3_2$ , and  $P3_1$ ). 50,000 structures were generated in space groups  $P2_1$  and  $P2_1/c$ , and 10,000 structures were produced in the other 23 space groups. A total of 100,000 structures were obtained with two molecules in the asymmetric unit cell ( $Z' = 2$ ). These structures were produced by sampling the five most frequently observed space groups for  $Z' = 2$  ( $P\bar{1}$ ,  $P2_1/c$ ,  $P2_1$ ,  $P2_12_12_1$ , and  $P1$ ). 10,000 structures were generated in  $P1$ ,  $P2_12_12_1$ , and  $P\bar{1}$ , along with 20,000 in  $P2_1$  and 50,000 in  $P2_1/c$ . Duplicates were removed from the resulting set of structures, initially within each space group by calculating the similarity of simulated powder X-ray diffraction patterns. Subsequently, more accurate removal of duplicates was carried out by

using the COMPACK algorithm<sup>63</sup> for all structures within 2.39 kcal mol<sup>-1</sup> of the global minimum, irrespective of the space group of each structure. DMACRYS was used with an anisotropic atom-atom force-field energy model for all minimizations of lattice energy.<sup>61</sup> Lattice energies were calculated using the FIT force field<sup>62</sup> combined with molecular charge densities calculated from a Distributed Multipole Analysis (DMA)<sup>69</sup> of the MP2/aug-cc-pVDZ density with multipoles up to hexadecapole on each atom. The Polarizable Continuum Model (PCM) was applied to DMA to further improve the electrostatic model.

**Re-optimization of Predicted Crystal Structures by Periodic DFT-D.** All structures within a window of 1.195 kcal mol<sup>-1</sup> were optimized using plane-wave-based periodic DFT as implemented in the VASP package.<sup>64,65</sup> Any matches to experimental structures that were not in the 1.195 kcal mol<sup>-1</sup> window were also optimized. This optimization was done by a three-step procedure that has been noted to improve the convergence rate of periodic DFT optimizations for crystal structures.<sup>70</sup> The first step involves optimizing only the atomic positions, the second step optimizes both atomic positions and unit-cell parameters, and the third step is a final single-point calculation, so that the correct final energy is obtained. All VASP calculations were performed using the PBE exchange correlation function with Becke-Johnson-damped Grimme dispersion corrections. Projector augmented wave (PAW) potentials were used for all VASP calculations with the standard supplied pseudopotentials.

**Experimental Methodology.** All starting materials were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Raman spectra were recorded with a Renishaw inVia Reflex spectrometer, using a 785 nm laser passing through an 1800 cm<sup>-1</sup> grating and a 50× objective lens.

DSC data were obtained by using a PerkinElmer DSC 6000 calorimeter with manually compressed Al pans containing samples weighing approximately 2 mg. Infrared spectra were recorded on a Bruker Alpha-P ATR FTIR spectrometer with 8 scans and a resolution of 4 cm<sup>-1</sup>. Details related to X-ray diffraction using single crystals and powders are provided in the Supporting Information.

*WARNING: Although no explosions involving ATPH occurred during our work, the compound decomposes vigorously when heated, with the evolution of copious volumes of black smoke. No more than about 5 g was ever prepared at one time, and precautions normally used in handling potentially explosive materials were taken whenever ATPH was manipulated in solid form. It is important to note that closely related compounds have been reported to become more explosive as their purity and the size of their crystals increase.<sup>30</sup>*

**6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine (ATPH; 2).** ATPH was synthesized as described by Reynolds et al.<sup>12</sup> To a stirred mixture of 1,4-dihydralazine (**5**; 4.00 g, 21.0 mmol) in water (35 mL), concentrated aqueous HCl (4 mL) and acetic acid (8 mL) were added. The mixture was then cooled in an ice bath, and a solution of NaNO<sub>2</sub> (4.0 g, 58 mmol) in water (20 mL) was added slowly at a rate that kept the temperature in the range 10–30 °C. The resulting brown solid was isolated by filtration and recrystallized from aqueous EtOH (95%) to obtain ATPH (**2**; 2.19 g, 10.3 mmol, 49%) as brown needles. Further purification was achieved by flash chromatography on silica gel (2:3 EtOAc:hexane gradient), which provided the compound as a pale yellow solid. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra matched those reported previously.<sup>7</sup>

## Preparation of Essentially Phase-Pure Polymorphs of ATPH

**Form I.**<sup>7</sup> ATPH (50 mg) was dissolved in hot isopropanol (20 mL), and the solution was allowed to cool slowly to 25 °C and was then kept at 4 °C. Yield: 60%.

**Form II.** Crystals of Form I were cooled to 100 K.

**Form III.** ATPH (10 mg) was dissolved in a 1:1 mixture of acetone and isopropanol (1.0 mL), and the solvents were allowed to evaporate slowly at 25 °C. Yield: essentially quantitative.

**Form IV.** ATPH (10 mg) was dissolved in EtOAc (1.0 mL), and the solvent was allowed to evaporate on a hot plate at 50 °C. Yield: essentially quantitative.

**Form V.** ATPH (27 mg) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (1.0 mL), the solution was placed in a 4-mL vial, and the vial was put inside a 20-mL vial containing a small amount of hexane. The larger vial was closed, and vapors of hexane were allowed to diffuse into the solution in the smaller vial. Yield: 92%.

**Form VI.** Samples of solid ATPH were melted on a hot stage and kept at 160 °C for 2 min. Heating was stopped, and the stage was allowed to cool slowly to 25 °C. In random samples, Form VI appeared concomitantly with other polymorphs.

**Form VII.** ATPH (10 mg) was dissolved in a 1:1 mixture of 2-butanone and toluene (1.0 mL), and the solvents were allowed to evaporate slowly on a hot plate at 50 °C. Yield: essentially quantitative.

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

**Supporting Information Available:** Additional crystallographic details, descriptions of computational methods, and various experimental data, including spectroscopic characterizations, summaries of polymorphic screening, and analyses of solubility. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

**Accession Codes.** CCDC 2149764–2149772 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto: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.** J. D. W. gratefully acknowledges financial support from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada (RGPIN-2019-05469). 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. J. E. A. and G. M. D. thank the Air Force Office of Scientific Research for funding under Award no. FA8655-20-1-7000. Through membership in the HEC Materials Chemistry Consortium, which is funded by the Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) of the United Kingdom via grant EP/R029431, we used computational resources provided by the Materials and Molecular Modelling Hub, which is partially funded by EPSRC (EP/T022213). In addition, we are grateful to Dr. Michel Simard for early crystallographic investigations, Dr. Pedro M. Aguiar for his assistance in obtaining variable-temperature NMR spectra, and Dr. Samir Elouatik for helping us record Raman spectra.

## Références du chapitre 2

1. Wibowo, M.; Ding, L. Chemistry and Biology of Natural Azoxy Compounds. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3482–3491.
2. Le Goff, G.; Ouazzani, J. Natural Hydrazine-Containing Compounds: Biosynthesis, Isolation, Biological Activities and Synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6529–6544.
3. Blair, L. M.; Sperry, J. Natural Products Containing a Nitrogen–Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794–812.
4. Nawrat, C. C.; Moody, C. J. Natural Products Containing a Diazo Group. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1426–1444.
5. LaRue, T. A. Naturally Occurring Compounds Containing a Nitrogen–Nitrogen Bond. *Lloydia* **1977**, *76*, 307–321.
6. Langley, B. W.; Lythgoe, B.; Riggs, N. V. Macrozamin. Part II. The Aliphatic Azoxy Structure of the Aglycone Part. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2309–2316.
7. Hossain, M. B.; van der Helm, D.; Sanduja, R.; Alam, M. Structure of 6-Azidotetrazolo[5,1-*a*]phthalazine, C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>8</sub>, Isolated from the Toxic Dinoflagellate *Gymnodinium breve*. *Acta Crystallogr.* **1985**, *C41*, 1199–1202.
8. Elsharabasy, F. S.; Gomha, S. M.; Farghaly, T. A.; Elzahabi, H. S. A. An Efficient Synthesis of Novel Bioactive Thiazolyl-Phthalazinediones under Ultrasound Irradiation. *Molecules* **2017**, *22*, 319.
9. Winter, J. M.; Jansma, A. L.; Handel, T. M.; Moore, B. S. Formation of the Pyridazine Natural Product Azamerone by Biosynthetic Rearrangement of an Aryl Diazoketone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 767–770.

10. Cho, J. Y.; Kwon, H. C.; Williams, P. G.; Jensen, P. R.; Fenical, W. Azamerone, a Terpenoid Phthalazinone from a Marine-Derived Bacterium Related to the Genus *Streptomyces* (Actinomycetales). *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2471–2474.
11. Stollé, R.; Storch, H. Über de Umsetzung von Dichlor-1,4-phthalazin mit Natriumazid. *J. Prakt. Chem.* **1932**, *135*, 128–136.
12. Reynolds, G. A.; VanAllan, J. A.; Tinker, J. F. Cyclization of Certain Heterocyclic Azides. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1205–1209.
13. Tišler, M. Some Aspects of Azido–Tetrazolo Isomerization. *Synthesis* **1973**, 123–136.
14. Krivopalov, V. P.; Baram, S. G.; Denisov, A. Yu.; Mamatyuk, V. I. Azide-Tetrazole Tautomerism of Diazidodiazines and Their Benzo Analogs. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 2002–2007.
15. Katsuyama, Y.; Matsuda, K. Recent Advance in the Biosynthesis of Nitrogen–Nitrogen Bond–Containing Natural Products. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2020**, *59*, 62–68.
16. Guo, Y.-Y.; Li, Z.-H.; Xia, T.-Y.; Du, Y.-L.; Mao, X.-M.; Li, Y.-Q. Molecular Mechanisms of Azoxy Bond Formation for Azoxymycins Biosynthesis. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4420.
17. Waldman, A. J.; Ng, T. L.; Wang, P.; Balskus, E. P. Heteroatom–Heteroatom Bond Formation in Natural Product Biosynthesis. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5784–5863.
18. Matsuda, K.; Tomita, T.; Shin-ya, K.; Wakimoto, T.; Kuzuyama, T.; Nishiyama, M. Discovery of Unprecedented Hydrazine-Forming Machinery in Bacteria. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9083–9086.
19. Sugai, Y.; Katsuyama, Y.; Ohnishi, Y. A Nitrous Acid Biosynthetic Pathway for Diazo Group Formation in Bacteria. *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12*, 73–75.

20. Badgujar, D. M.; Talawar, M. B.; Asthana, S. N.; Mahulikar, P. P. Advances in Science and Technology of Modern Energetic Materials: An Overview. *J. Hazard. Mater.* **2008**, *151*, 289–305.
21. Waller, A. R.; Chasseaud, L. F.; Taylor, T. Structure of the Product of Reaction Between Dihydralazine and Nitrous Acid. *J. Chromatogr.* **1979**, *179*, 392–393.
22. Huang, W.; Tang, Y.; Imler, G. H.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. Nitrogen-Rich Tetrazolo[1,5-*b*]pyridazine: Promising Building Block for Advanced Energetic Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3652–3657.
23. Chen, S.; Liu, Y.; Feng, Y.; Yang, X.; Zhang, Q. 5,6-Fused Bicyclic Tetrazolo-Pyridazine Energetic Materials. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1493–1496.
24. Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press: New York, 2002.
25. Kersten, K.; Kaur, R.; Matzger, A. Survey and Analysis of Crystal Polymorphism in Organic Structures. *IUCrJ* **2018**, *5*, 124–129.
26. López-Mejías, V.; Kampf, J. W.; Matzger, A. J. Nonamorphism in Flufenamic Acid and a New Record for a Polymorphic Structure with Solved Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9872–9875.
27. Yu, L. Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, and Yellow Crystals. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1257–1266.
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. Tyler, A. R.; Ragbirsingh, R.; McMonagle, C. J.; Waddell, P. G.; Heaps, S. E.; Steed, J. W.; Thaw, P.; Hall, M. J.; Probert, M. R. Encapsulated Nanodroplet Crystallization of Organic-Soluble Small Molecules. *Chem* **2020**, *6*, 1–11.



30. Keßenich, E.; Klapötke, T. M.; Knizek, J.; Nöth, H.; Schulz, A. Characterization, Crystal Structure of 2,4-Bis(triphenylphosphanimino)tetrazolo[5,1-*a*]-[1,3,5]triazine, and Improved Crystal Structure of 2,4,6-Triazido-1,3,5-triazine. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 2013–2016.
31. Jack, D. B. Measurement of Dihydralazine by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr.* **1979**, *179*, 390–391.
32. Waller, A. R.; Chasseaud, L. F.; Taylor, T. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Dihydralazine in Human Plasma. *J. Chromatogr.* **1979**, *179*, 202–207.
33. Klapötke, T. M.; Krumm, B.; Martin, F. A.; Stierstorfer, J. New Azidotetrazoles: Structurally Interesting and Extremely Sensitive. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 214–224.
34. Murray, J. S.; Concha, M. C.; Politzer, P. Links Between Surface Electrostatic Potentials of Energetic Molecules, Impact Sensitivities and C–NO<sub>2</sub>/N–NO<sub>2</sub> Bond Dissociation Energies. *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 89–97.
35. Zeman, S. Sensitivities of High Energy Compounds. *Struct. Bond.* **2007**, *125*, 195–271.
36. Olejniczak, A.; Katrusiak, A.; Podsiadło, M.; Katrusiak, A. Crystal Design by CH $\cdots$ N and N $\cdots$ N Interactions: High-Pressure Structures of High-Nitrogen-Content Azido-Triazolopyridazines Compounds. *Acta Crystallogr.* **2020**, *B76*, 1136–1142.
37. Olejniczak, A.; Katrusiak, A.; Podsiadło, M.; Katrusiak, A. Short N $\cdots$ N and CH $\cdots$ N Contacts in the Ambient and High-Pressure Polymorphs of a High Nitrogen-Content Compound. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 1832–1838.
38. Stierstorfer, J.; Klapötke, T. M.; Hammerl, A.; Chapman, R. D. 5-Azido-1*H*-tetrazole — Improved Synthesis, Crystal Structure and Sensitivity Data. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 1051–1057.

39. Golič, L.; Leban, I.; Stanovnik, B.; Tišler, M. The Crystal Structures of *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine, *s*-Triazolo[1,5-*b*]pyridazine and Tetrazolo[1,5-*b*]pyridazine. *Acta Crystallogr.* **1978**, *B34*, 1136–1140.
40. Müller, U. Strukturchemie der Azide. *Struct. Bond.* **1973**, *14*, 141–172.
41. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
42. Athiyarath, V.; Sureshan, K. M. Designed Synthesis of a 1D Polymer in Twist-Stacked Topology via Single-Crystal-to-Single-Crystal Polymerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15580–15585.
43. Shields, D. J.; Karothu, D. P.; Sambath, K.; Ranaweera, R. A. A. U.; Schramm, S.; Duncan, A.; Duncan, B.; Krause, J. A.; Gudmundsdottir, A. D.; Naumov, P. Cracking under Internal Pressure: Photodynamic Behavior of Vinyl Azide Crystals through N<sub>2</sub> Release. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18565–18575.
44. Bursch, M.; Kunze, L.; Vibhute, A. M.; Hansen, A.; Sureshan, K. M.; Jones, P. G.; Grimme, S.; Werz, D. B. Quantification of Noncovalent Interactions in Azide–Pnictogen, –Chalcogen, and –Halogen Contacts. *Chem. Eur. J.* **2020**, *27*, 4627–4639.
45. Baxter, A. F.; Martin, I.; Christe, K. O.; Haiges, R. Formamidinium Nitroformate: An Insensitive RDX Alternative. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15089–15098.
46. Wang, Q.; Shao, Y.; Lu, M. C<sub>8</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>: A Promising Insensitive High-Energy-Density Material. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6150–6154.
47. Zhang, J.; Mitchell, L. A.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. Enforced Layer-by-Layer Stacking of Energetic Salts towards High-Performance Energetic Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10532–10535.

48. Zhang, C.; Wang, X.; Huang, H.  $\pi$ -Stacked Interactions in Explosive Crystals: Buffers against External Mechanical Stimuli. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8359–8365.
49. For additional details, see the Supporting Information.
50. Michalchuk, A. A. L.; Rudić, 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*, 11213–11216.
51. Miller, G. R.; Garroway, A. N. *A Review of the Crystal Structures of Common Explosives Part I: RDX, HMX, TNT, PETN, and Tetryl*; Report NRL/MR/6120--01-8585; Naval Research Laboratory: Washington, DC, 2001.
52. Nyman, J.; Day, G. M. Static and Lattice Vibrational Energy Differences Between Polymorphs. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 5154–5165.
53. McCrone, W. C. In *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*; Fox, D.; Labes, M. M.; Weissenberg, A., Eds.; Interscience: New York, 1965, Vol. II, pp 725–767.
54. Brás, E. M.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Fausto, R. High Z' Crystal Structure of a New Polymorph of a Thioimidazole Disulfide: Importance of Conformational Flexibility. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 4167–4173.
55. Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, J. Facts and Fictions about Polymorphism. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8619–8635.
56. 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.

57. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr. B* **2004**, *60*, 627–668.
58. Heskia, A.; Maris, T.; Wuest, J. D. Phosphangulene: A Molecule for All Chemists. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2472–2482.
59. 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.
60. Day, G. M. Current Approaches to Predicting Molecular Organic Crystal Structures. *Crystallogr. Rev.* **2011**, *17*, 3–52.
61. 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.
62. Coombes, D. S.; Price, S. L.; Willock, D. J.; Leslie, M. Role of Electrostatic Interactions in Determining the Crystal Structures of Polar Organic Molecules. A Distributed Multipole Study. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7352–7360.
63. Chisholm, J. A.; Motherwell, S. *COMPACT*: A Program for Identifying Structure Similarity Using Distances. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 228–231.
64. Kresse, G.; Furthmüller, J. Efficient Iterative Schemes for *Ab Initio* Total-Energy Calculations Using a Plane-Wave Basis Set. *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 11169–11186.
65. Kresse, G.; Furthmüller, J. Efficiency of Ab-Initio Total Energy Calculations for Metals and Semiconductors Using a Plane-Wave Basis Set. *Comput. Mater. Sci.* **1996**, *6*, 15–50.
66. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.

- V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16, Revision C.01*. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2016.
67. 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.
68. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.;

Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

69. Stone, A. J.; Alderton, M. Distributed Multipole Analysis. Methods and Applications. *Mol. Phys.* **2002**, *100*, 221–233.
70. Taylor, C. R.; Day, G. M. Evaluating the Energetic Driving Force for Cocrystal Formation. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 892–904.

# **Chapitre 3.**

## **Conclusions et perspectives**

### 3.1 Résultats du projet

Pour conclure, nous avons découvert six nouvelles formes de la 6-azidotétrazolo[5,1-*a*]phtalazine (ATPH) par criblage polymorphique. Des techniques de cristallisation classiques telles que l'évaporation lente sur plusieurs températures et systèmes binaires de solvant, la recristallisation à chaud suivie d'un refroidissement à température pièce/4 °C et des expériences de fonte, ont donné accès à l'ensemble des polymorphes étudiés. La spectroscopie Raman et la PXRD ont été utilisées extensivement pour l'identification des phases. Par la suite, selon des conditions sélectionnées, les polymorphes ont été obtenus de manière homogène et ont été caractérisés par SC-XRD, VT-PXRD, DSC, IR et Raman. La forme V est établie comme la phase la plus stable à partir de 25 °C jusqu'à la température de fusion du composé.

De nombreux motifs d'organisation moléculaire ont été étudiés, comprenant des empilements à feuillets et à chevrons. Les interactions N $\cdots$ N et C-H $\cdots$ N se retrouvent dans l'ensemble des structures et jouent un rôle clé afin d'assurer la cohésion moléculaire. Nous proposons que le caractère hautement polymorphique de l'ATPH provienne de l'habilité de chaque atome d'azote et d'hydrogène à participer à des contacts N $\cdots$ N et C-H $\cdots$ N proches. Ainsi, les molécules adjacentes peuvent se positionner de multiples façons avec un coût énergétique similaire. L'étude computationnelle de prédiction des structures cristallines révèle un grand nombre de polymorphes potentiels exceptionnellement élevée.



## 3.2 Continuation du projet

### 3.2.1 Relation structure-propriété énergétique

Pour explorer davantage le potentiel de l'ATPH et de ses analogues comme matériaux énergétiques, nous proposons une étude où les cinq formes de l'ATPH (Formes I, III, IV, V et VII), isolables à température pièce, sont soumises à des tests de sensibilité de friction (FS) et d'impact (IS). Par ailleurs, les enthalpies de formation seraient calculées théoriquement d'une façon similaire à celle décrite dans l'article de Hu et al.<sup>1</sup> afin d'obtenir la vitesse d'explosion et la pression de détonation des polymorphes.

Il est généralement reconnu que les matériaux explosifs avec un arrangement à feuillets sont moins sensibles aux impacts. Cette notion dérive de comparaisons empiriques de matériaux possédant des compositions différentes.<sup>2</sup> À l'aide de nos travaux, cinq sur sept formes de l'ATPH sont isolables de manière homogène à température pièce. Parmi ces structures, l'ATPH cristallise avec un arrangement à feuillets ou à chevrons. Cette découverte est intéressante afin de pouvoir comparer l'efficacité énergétique par rapport à l'empilement moléculaire au sein d'un même composé. Comme il a été présenté à la section 1.6, plusieurs molécules de type explosif possèdent plus d'une forme. Leur criblage polymorphique est typiquement utilisé pour ajuster légèrement les densités structurales et les vitesses de détonation entre des structures qui sont étroitement liées entre elles. Le polymorphisme distinct de l'ATPH suggère qu'il serait possible d'avoir des matériaux explosifs d'une même molécule avec une sensibilité d'impact, parmi d'autres paramètres, considérablement différente. Selon cette présélection, les caractéristiques de décomposition explosive convoitées en fonction de l'arrangement moléculaire pourront être examinées plus en détail.

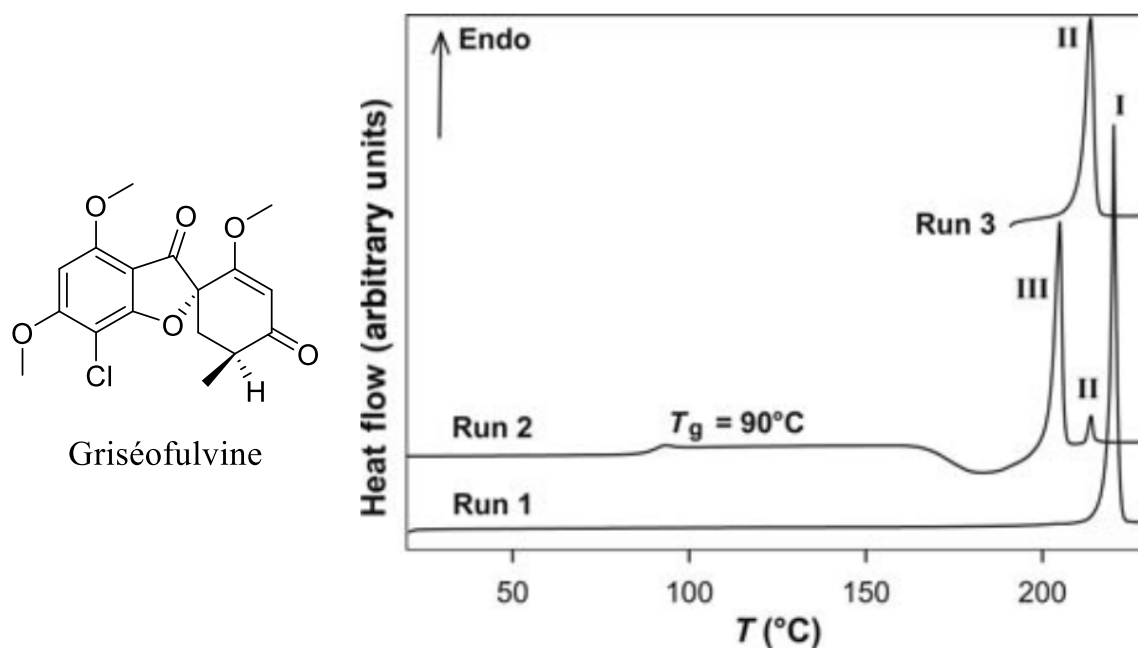
### 3.2.2 Étude de l'ATPH fondue par microscopie optique à platine chauffante/DSC/VT-PXRD

La cristallisation à l'état fondu donne accès à des conditions et des mécanismes de cristallisation polymorphique qui sont inaccessibles en solution. La solidification d'un matériel fondu couple une haute force motrice de cristallisation avec un faible taux de nucléation et de croissance. En effet, un composé surfondu (métastable) ne possède pas les mêmes barrières de diffusion et de saturation qu'en milieu liquide, puisque la molécule est elle-même le milieu.<sup>3</sup> La cristallisation par la fonte est reconnue pour révéler de nouvelles formes n'ayant pas été observées par des cristallisations en solution. De nombreux exemples<sup>4,5,6</sup> ont été publiés pour démontrer ce phénomène. Une telle étude pourrait approfondir le criblage polymorphique de l'ATPH.

Au travers de ce projet, les cristallisations ont été majoritairement effectuées dans un solvant. La forme VI de l'ATPH est obtenue par la fonte homogène du solide par une plaque chauffante, suivie d'un refroidissement lent non contrôlé à la température pièce. Selon l'analyse de nombreuses gouttelettes recristallisées, la probabilité de nucléation de la forme VI est faible et elle survient en concomitance avec d'autres formes. Une étude thermique du comportement polymorphique de l'ATPH par diverses techniques est pertinente pour deux raisons :

- 1) Obtenir la forme VI de manière homogène.
- 2) Découvrir de nouvelles formes par des conditions cinétiques à partir du composé fondu.

Le premier objectif peut être atteint par une attention particulière au programme thermal auquel est soumise l'ATPH. Les recherches de Descamps et al.<sup>7</sup> présentent le cas de la griséofulvine, un médicament antifongique reconnu largement pour exister avec une unique forme en solution. Les auteurs ont découvert deux nouvelles formes par cristallisation à l'état fondu et ils ont été capables d'isoler la forme II pure, tandis que la forme III apparaît avec un mélange de la forme II (figure 1).

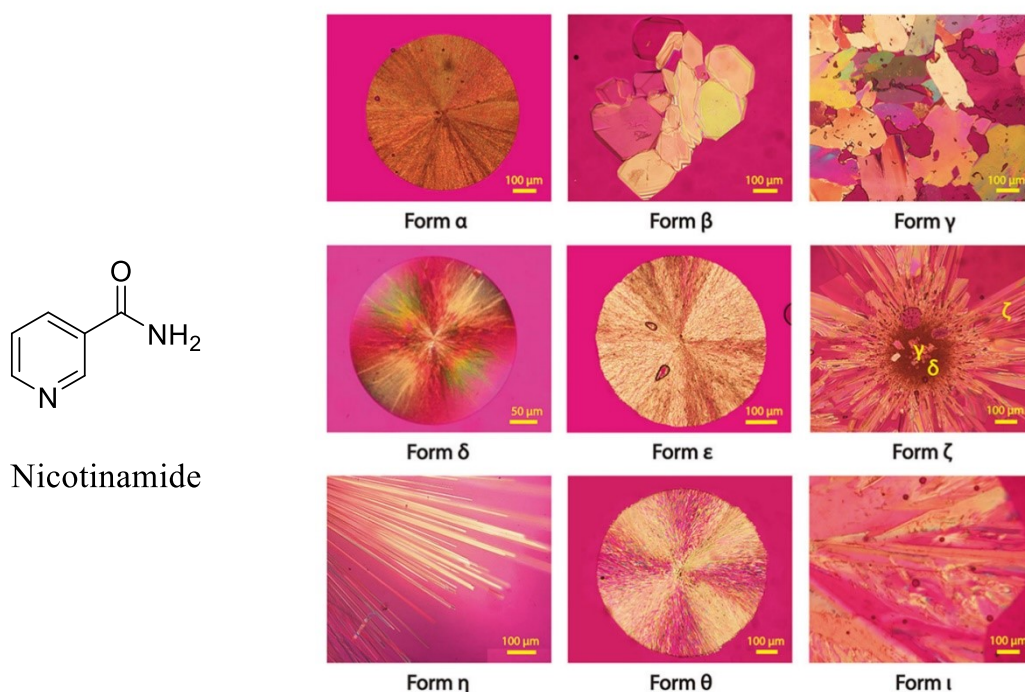


**Figure 1.** Traces DSC enregistrées en chauffant des échantillons de la griséofulvine à 5 °C/min.<sup>7</sup> Run 1 : forme I cristalline. Run 2 : fondu de la forme I vitrifiée. Run 3 : fondu de la forme I vitrifiée recuit pendant 600 min à 190 °C.

Run 1 est la DSC de référence de la forme I de la griséofulvine avec une valeur de  $T_f = 220$  °C. Run 2 correspond à l'analyse de la forme I fondue, vitrifiée par un refroidissement rapide de 50 °C/min à 0 °C. Une transition vitreuse est présente à  $T_g = 90$  °C, suivie d'une large zone exothermique de recristallisation de la phase amorphe entre 160 et 195 °C. Cet événement mène à la présence de deux nouveaux points de fusion, soit des formes III et II. À partir de ces données, les auteurs ont conçu un programme thermique pour favoriser la cristallisation de la forme II. En effet, sa formation nécessite que le composé vitrifié soit chauffé jusqu'à 150 °C à 5 °C/min, juste avant le début de sa recristallisation, suivi d'une chauffe rapide de 50 °C/min à 190 °C. Cette température est alors maintenue pendant 600 min et la run 3 représente le graphe DSC du solide obtenu, présentant le point de fusion pur de la forme II à  $T_f = 214$  °C. Ce type d'étude est tout à fait adéquate pour générer la forme VI de l'ATPH, qui n'a jamais été retrouvée en solution. Il est imaginable que ce type d'expérience thermique sur l'ATPH révélera potentiellement une manière de produire la forme VI de manière homogène.

Le deuxième objectif sera une conséquence de l'approfondissement des connaissances du comportement de la fonte de l'ATPH. Par l'entremise de la microscopie optique à platine chauffante/DSC/VT-PXRD, l'identité des phases obtenues au travers de divers programmes thermiques contrôlés pourrait être étudiée. À titre d'exemple, la cristallisation par une chauffe lente depuis l'ATPH vitrifiée n'a pas été testée. De nombreuses questions surgissent : quelle sera la température de transition vitreuse  $T_g$ , quelles seront la forme ou les formes qui cristalliseront en premiers depuis la phase amorphe et quelles sont les caractéristiques des transitions polymorphiques observées entre temps? Le projet n'a pas sollicité ce type d'expérience, mais il y a de fortes chances que davantage d'études thermiques mèneraient à la découverte de polymorphes dont nous n'avons pas eu accès à partir de conditions de cristallisation en solution.

Nous suggérons une étude approfondie de la cristallisation de l'ATPH surfondue à diverses températures. Une étude réalisée par Lu et al.<sup>4</sup> sur le polymorphisme du nicotinamide a révélé la présence de sept nouveaux polymorphes par microscopie optique à platine chauffante (figure 2). Leurs résultats reflètent le potentiel d'appliquer ce type d'analyse pour l'ATPH.



**Figure 2.** Images des neuf polymorphes du nicotinamide par microscopie optique polarisée obtenus par cristallisation à l'état fondu à différentes températures de nucléation.<sup>4</sup>

Les chercheurs ont démontré que la nucléation de polymorphe précis du nicotinamide varie selon la température : la forme  $\alpha$  cristallise à une température de 110 °C, la forme  $\delta$  cristallise en dessous de 60 °C, les formes  $\delta$ ,  $\epsilon$  et  $\theta$  cristallisent en concomitance à 60-80 °C, la forme  $\eta$  cristallise à 104 °C, tandis que les formes restantes ne peuvent pas s'auto-nucléer. De la même manière, l'étude du comportement de nucléation de l'ATPH sur plusieurs températures peut révéler de nouvelles formes polymorphiques.

À la suite de la découverte d'un nouveau polymorphe, la culture d'un cristal singulier s'effectuera selon une méthode de croissance par microgoutte. Cette méthode générale<sup>8</sup> consiste à fondre partiellement une gouttelette polycristalline afin d'obtenir un ensemencement cristallin. La croissance de ce microcristal est contrôlée avec une température correspondante à  $0,97-0,99 T_f$ , ce qui empêche des nucléations indépendantes. Le tableau 1 indique les températures de fontes partielles, correspondantes au  $T_f$  du polymorphe, et les températures de cultivation afin d'obtenir des cristaux singuliers.

**Tableau 1.** Conditions de culture de cristaux singuliers des polymorphes du nicotinamide.<sup>4</sup>

| Polymorph  | Partial melting temperature (°C) | Cultivation temperature (°C) | $T_{\text{Cultivation}}/T_{\text{Melting}}$ |
|------------|----------------------------------|------------------------------|---|
| $\alpha$   | 129                              | 127                          | 0.995                                       |
| $\beta$    | 116.5                            | 110                          | 0.982                                       |
| $\gamma$   | 115                              | 110                          | 0.987                                       |
| $\delta$   | 114                              | 108.5                        | 0.986                                       |
| $\epsilon$ | 110.5                            | 108                          | 0.993                                       |
| $\zeta$    | 109.5                            | 108                          | 0.996                                       |
| $\eta$     | 108                              | 106                          | 0.995                                       |
| $\theta$   | 104.5                            | 102                          | 0.992                                       |
| $\iota$    | 103                              | 95                           | 0.979                                       |

Notre étude de l'ATPH nous a permis d'examiner les propriétés d'un composé inhabituel ayant une relation structurelle étroite avec les classes d'explosifs connues. Cette étude nous a donné l'occasion de développer des compétences dans de nombreux domaines de la chimie à l'état solide, notamment les méthodes de dépistage des polymorphes et leur caractérisation par diverses

méthodes thermiques et spectroscopiques. Bien que notre travail se soit concentré sur le comportement d'un seul composé, notre approche nous a permis d'apporter une nouvelle lumière sur la façon dont les molécules cristallisent. En particulier, nos résultats ont permis d'identifier les facteurs spécifiques qui prédisposent les composés à cristalliser dans un nombre inhabituellement élevé de manières différentes. Ces nouvelles connaissances contribueront à faire avancer les efforts visant à trouver les formes solides optimales des explosifs, ainsi que les polymorphes souhaitables dans tous les autres domaines où les composés sont utilisés sous forme solide, comme la chimie agricole, l'industrie alimentaire, la production de pigments et de nombreux autres domaines de la science des matériaux.

## Références du chapitre 3

- 1- Liu, Z.; Gao, C.; Xing, Z.; Sun, C.; Zhang, C. Du, Y. Hu, B. High-Energy and Insensitive Tetrazole-Substituted 2,5-Dinitroiminoctahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole: Synthesis, Characterization, and Energetic Properties. *Cryst. Growth Des.* **2022**, *22*, 6952-6959.
- 2- 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– 11216.
- 3- Shtukenberg, A. G.; Tan, M.; Vogt-Maranto, L.; Chan, E. J.; Xu, W.; Yan, J.; Tuckerman, M. E.; Hu, C. T.; Kahr, B. Melt crystallization for paracetamol polymorphism. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 4070-4080.
- 4- Li, X.; Wang, B.; Rong, H.; Wang, B.; Chang, C. Shi, B.; Yu, L.; Yu, M. Rich polymorphism in nicotinamide revealed by melt crystallization and crystal structure prediction. *Chem. Commun.* **2020**, *3*, 152.
- 5- Zhang, S.; Lee, T.W.Y.; Chow, A.H.L. Crystallization of itraconazole polymorphs from melt. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3791-3801.
- 6- Lu, M.; Taylor, L. S. Vemurafenib: a tetramorphic system displaying concomitant crystallization from the supercooled liquid. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 6033-6042.
- 7- Mahieu, A.; Willart, J.-F.; Dudognon, E.; Eddleston, M. D.; Jones, W.; Danède, F.; Descamps, M. On the polymorphism of Griseofulvin: Identification of two additional polymorphs. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 462-468.
- 8- Ou, X.; Li, X. L.; H. W. Rong, Yu, L. Lu, M. A general method for cultivating single crystals of small organic compounds from melt microdroplets. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9950-9953.

## Annexe 1. Information supplémentaire du chapitre 2

| <b>Contents</b>  | <b>Page</b> |
|--|-------------|
| I. Additional Crystallographic Information   | S3          |
| II Thermal Atomic Displacement Parameter Plots   | S6          |
| III. Computational Details Related to Studies of the Isomerization and Spectra of ATPH | S18         |
| IV. Additional Details Related to Prediction of the Crystal Structures of ATPH         | S23         |
| V. Experimental Powder X-Ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs               | S29         |
| VI. Simulated Powder X-ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs                 | S30         |
| VII. Variable-Temperature Powder X-Ray Diffraction Patterns                            | S32         |
| VIII. Raman Spectra of Selected Polymorphs of ATPH                                     | S35         |
| IX. IR Spectra of Selected Polymorphs of ATPH  | S38         |
| X. Polymorphic Screening of ATPH   | S39         |
| XI. DSC Data for Selected Polymorphs of ATPH   | S43         |
| XII. Solubility of Selected Polymorphs of ATPH   | S46         |
| XIII. References   | S48         |



## I. Additional Crystallographic Information

Three different instruments were used to collect X-ray diffraction data:

- 1) A Bruker diffractometer equipped with a rotating anode generator delivering Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ), a three-circle goniometer platform, and a SMART 6K CCD detector ("SMART 6K" system)
- 2) A Bruker diffractometer equipped with an Incoatec Microfocus Source delivering Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ), a three-circle goniometer platform, and an APEX II CCD detector ("I $\mu$ S" system)
- 3) A Bruker Venture diffractometer equipped with a kappa goniometer, an Excillum MetalJet source (Ga K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.34139 \text{ \AA}$ ), and a PHOTON II CMOS detector ("MetalJet" system).

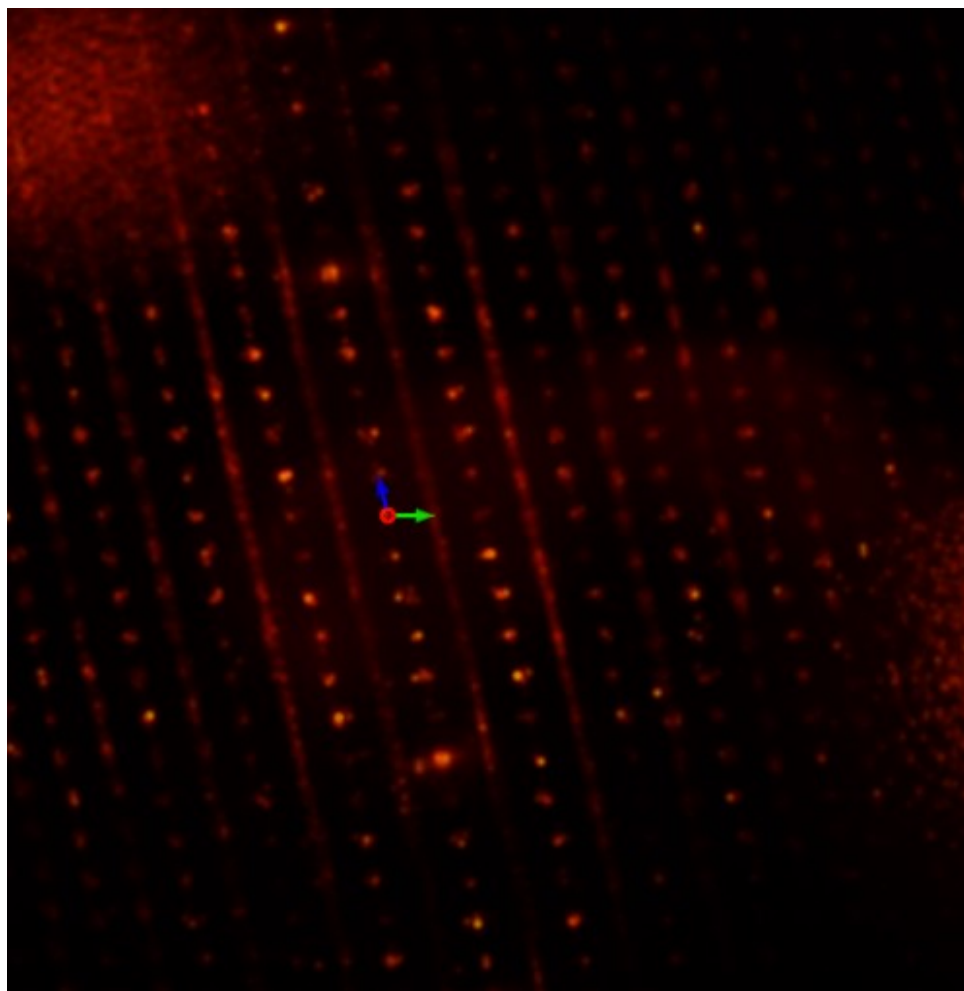
The instruments and conditions used to determine the structures of the polymorphs of ATPH are specified in Table S1. Data collection and data reduction were performed using the Bruker suite of software (*SMART* or *APEX2*, *SAINT* & *SADABS*).<sup>1</sup> The crystal structures were solved using either *SHELXS*<sup>2</sup> or *SHELXT*.<sup>3</sup> Structures based on data collected before 2014 were first refined using *SHELXL97*,<sup>4</sup> and all final refinements (for the oldest and newest structures) were carried out using the latest version of the refinement program *SHELXL-2018/3*.<sup>5</sup>

The structure of Form VII of ATPH was refined with complete two-orientation disorder for each of the four molecules in the asymmetric unit. The refinement was performed using restraints on molecular shape (FLAT and SAME instructions in SHELX) and on atomic thermal displacement

parameters (SIMU). For the structures of Forms VIIa and VIIb, the initial unit-cell determination gave a large cell. Verification using the software *CELL\_NOW*<sup>6</sup> from a reduced set of reflections returned the cell lattice parameters of Form VII in the list of possible unit cells, among many others with usually large volumes. These cells are affected by a 180° rotation twin along one axis (the crystallographic *c*-axis, for example, in the case of Form VIIa). As a result, the unit-cell lattices of these layered forms are somehow related. The reconstituted reciprocal lattice plot from the corresponding measured frames showed diffuse scattering for the crystallographic direction corresponding to the stacking of the layers (see Figure S1). Several samples were tested, using crystals obtained from different solvent combinations, and the cells for these two forms were found several times. The two forms are reported here although they are a superstructure representation of a possible modulated stacking.

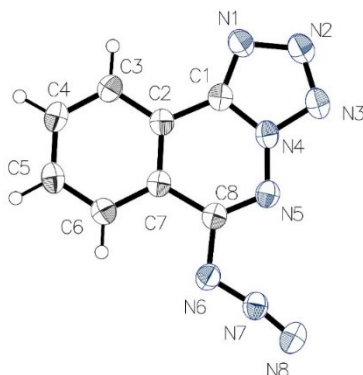
**Table S1.** Single-Crystal X-Ray Diffraction Parameters for the Different Polymorphs of ATPH

| Form | Space group                                     | Z/Z'  | T (K) | Instrument | Radiation     | Solved with <i>SHEL-</i> | Twinning | Disorder |
|------|---|-------|-------|------------|---------------|--------------------------|----------|----------|
| I    | <i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i> | 4/1   | 150   | MetalJet   | Ga K $\alpha$ | <i>XT</i>                |          |          |
| II   | <i>P2<sub>1</sub></i>                           | 4/2   | 100   | I $\mu$ S  | Cu K $\alpha$ | <i>XT</i>                | X        |          |
| III  | <i>Fdd2</i>                                     | 16/1  | 100   | SMART 6K   | Cu K $\alpha$ | <i>XS</i>                |          |          |
| IV   | <i>P2<sub>1</sub>/c</i>                         | 4/1   | 100   | SMART 6K   | Cu K $\alpha$ | <i>XS</i>                |          |          |
| V    | <i>P2<sub>1</sub></i>                           | 2/1   | 100   | I $\mu$ S  | Cu K $\alpha$ | <i>XS</i>                |          |          |
| VI   | <i>P2<sub>1</sub>/c</i>                         | 4/1   | 100   | I $\mu$ S  | Cu K $\alpha$ | <i>XT</i>                |          |          |
| VII  | <i>P2<sub>1</sub>/c</i>                         | 16/4  | 100   | SMART 6K   | Cu K $\alpha$ | <i>XS</i>                | X        | X        |
| VIIa | <i>P<math>\bar{1}</math></i>                    | 24/12 | 150   | MetalJet   | Ga K $\alpha$ | <i>XT</i>                | X        |          |
| VIIb | <i>P2<sub>1</sub>/c</i>                         | 32/8  | 150   | MetalJet   | Ga K $\alpha$ | <i>XT</i>                |          |          |

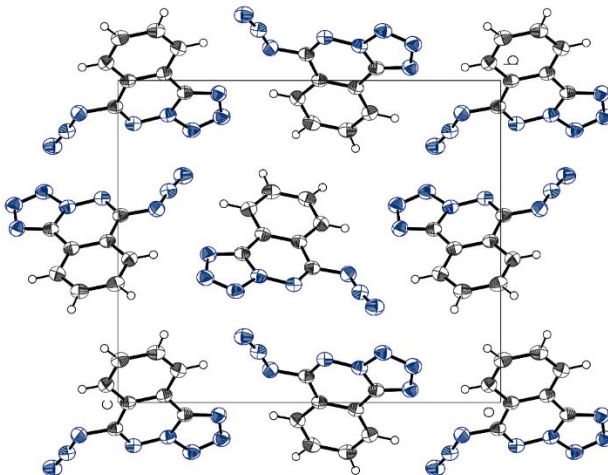


**Figure S1.** Reciprocal space reconstituted using *MAX3D*<sup>7</sup> showing a projection along  $a^*$  from the collected diffraction data of Form VIIa (triclinic  $P\bar{1}$ ) with diffuse scattering along the  $c$ -axis (blue arrow).

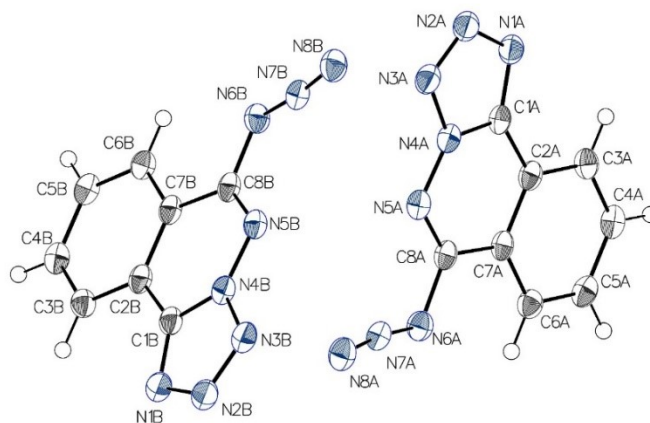
## II. Thermal Atomic Displacement Parameter Plots



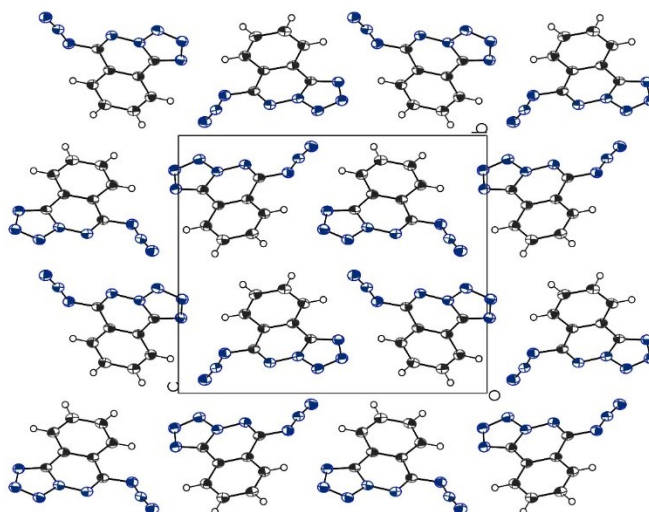
**Figure S2.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form I of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



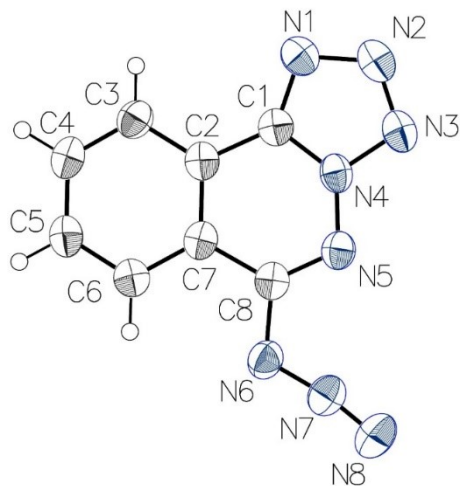
**Figure S3.** Projection along the *a*-axis showing the content of one cell of Form I of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



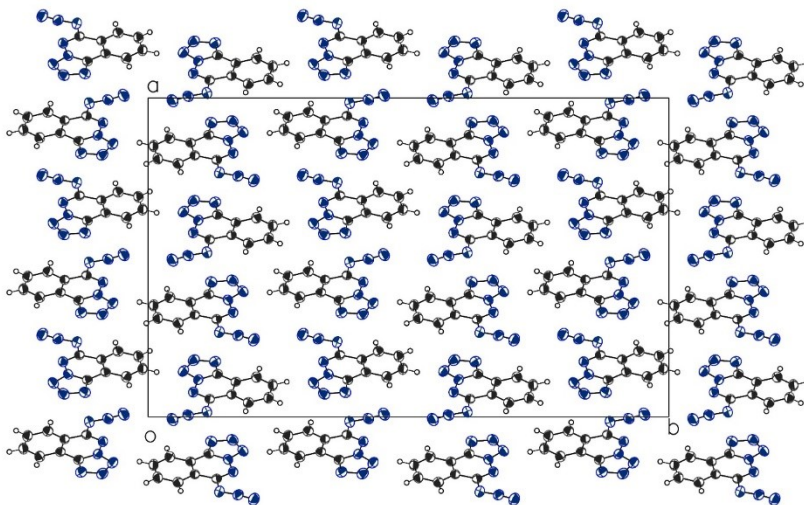
**Figure S4.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form II of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



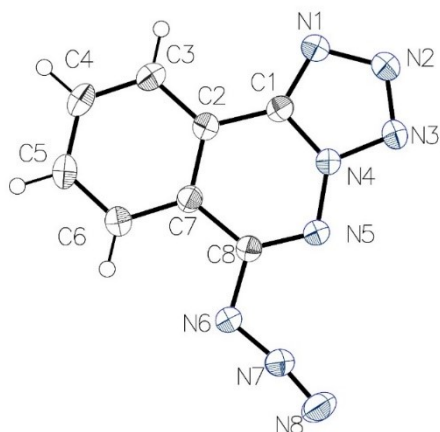
**Figure S5.** Projection along the *a*-axis showing the content of one cell of Form II of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



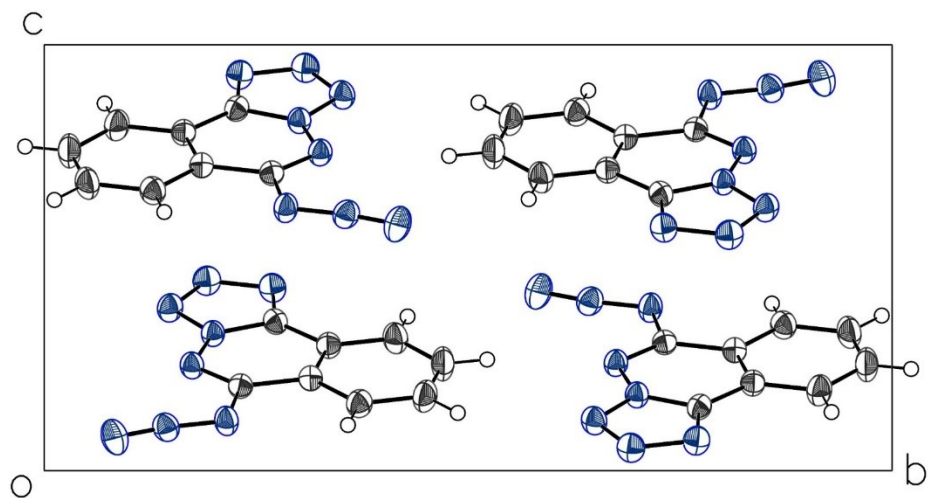
**Figure S6.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form III of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



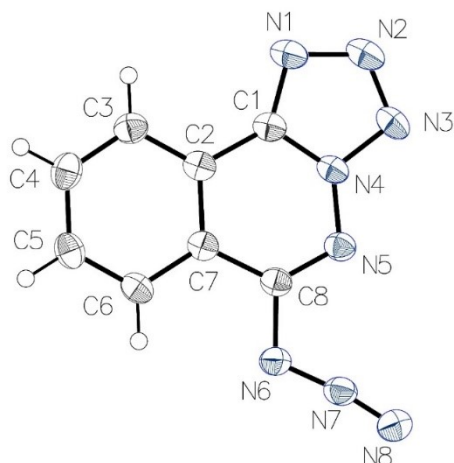
**Figure S7.** Projection along the *c*-axis showing the content of one cell of Form III of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



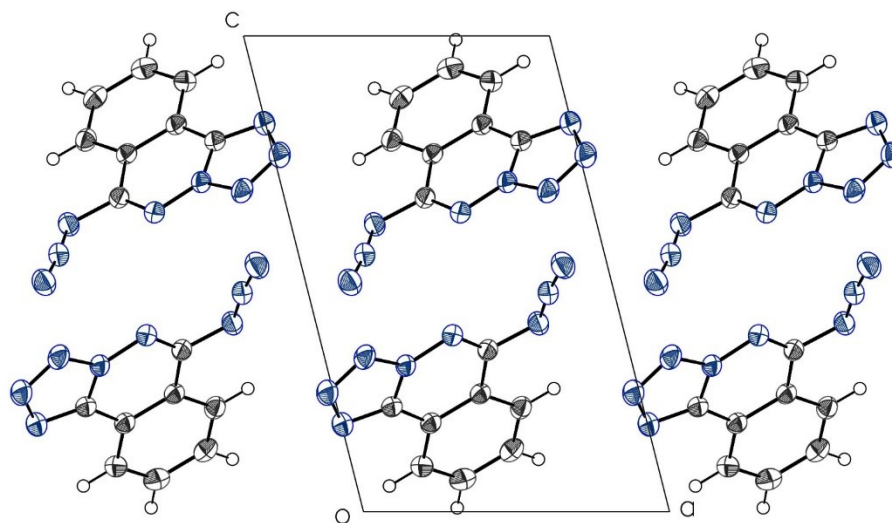
**Figure S8.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form IV of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



**Figure S9.** Projection along the *a*-axis showing the content of one cell of Form IV of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.

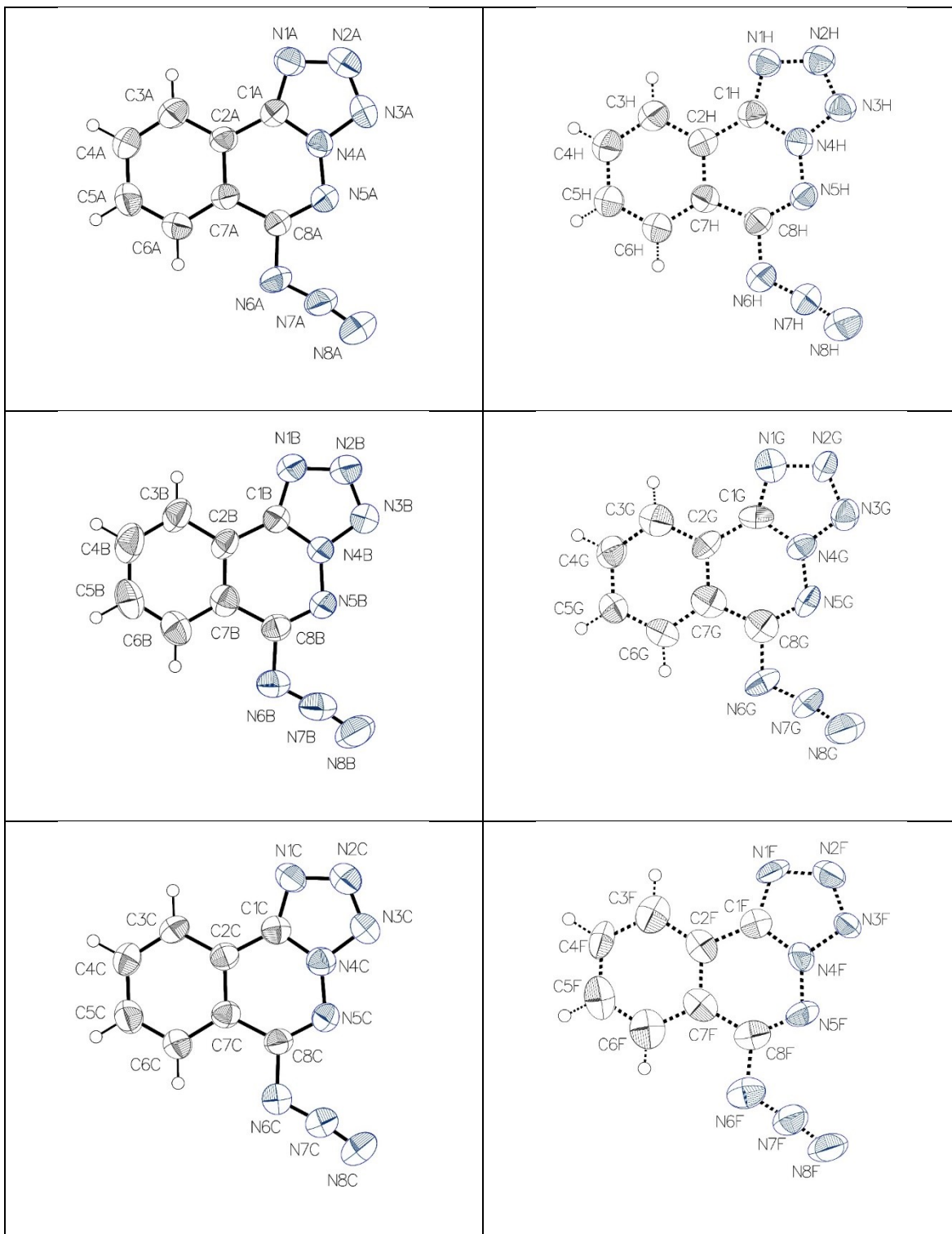


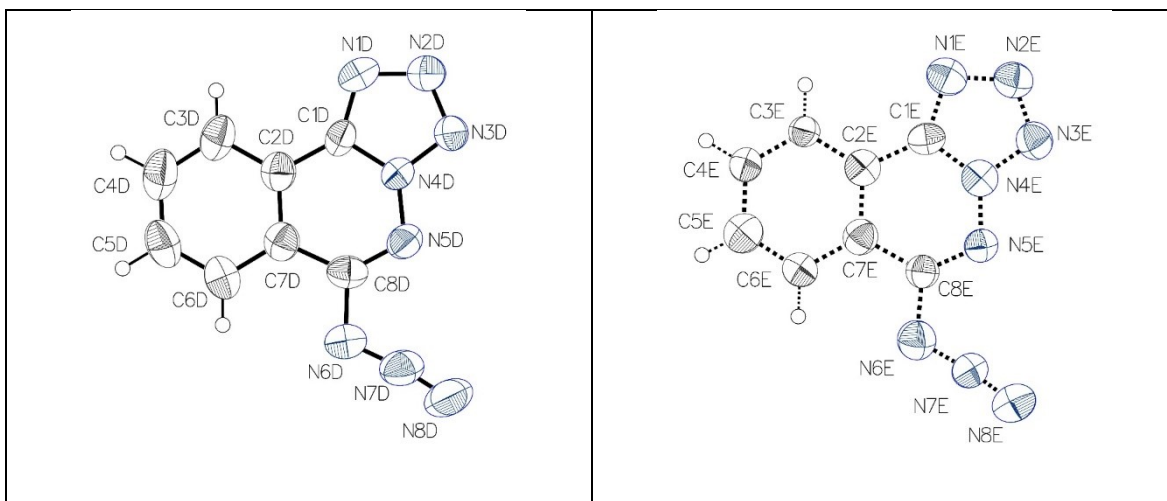
**Figure S10.** Thermal atomic displacement ellipsoid plot with atom numbering scheme of the structure of crystals of Form V of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



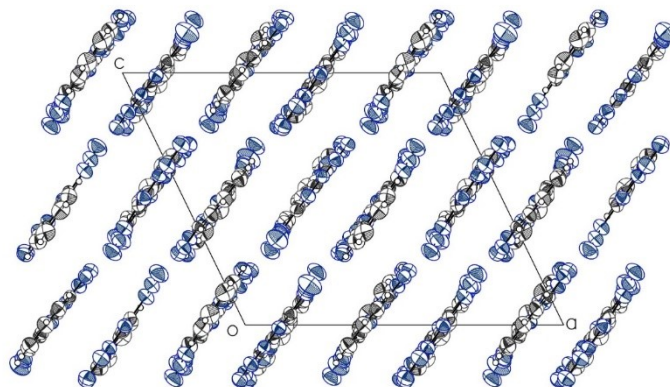
**Figure S11.** Projection along the *b*-axis showing the content of one cell for Form V of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.





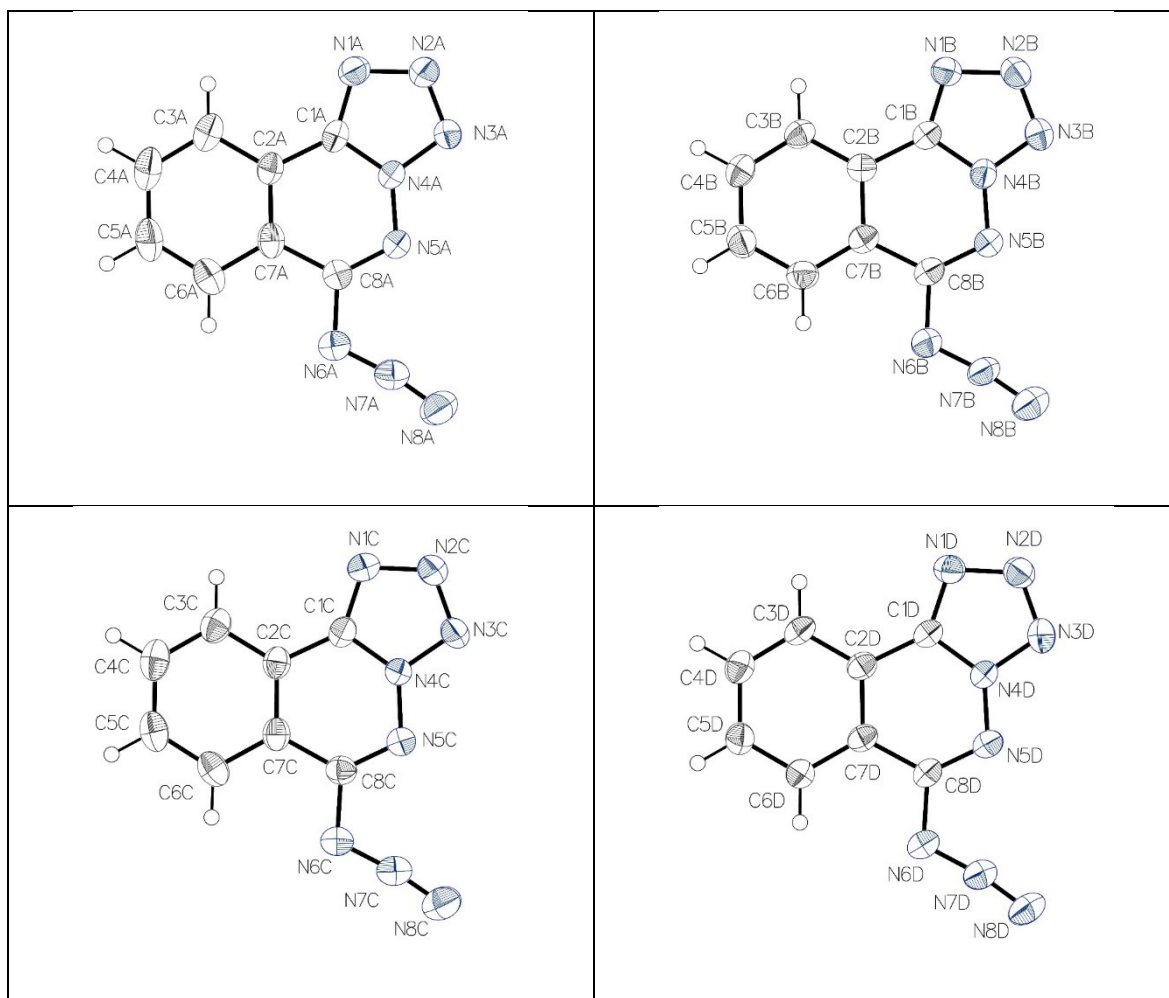


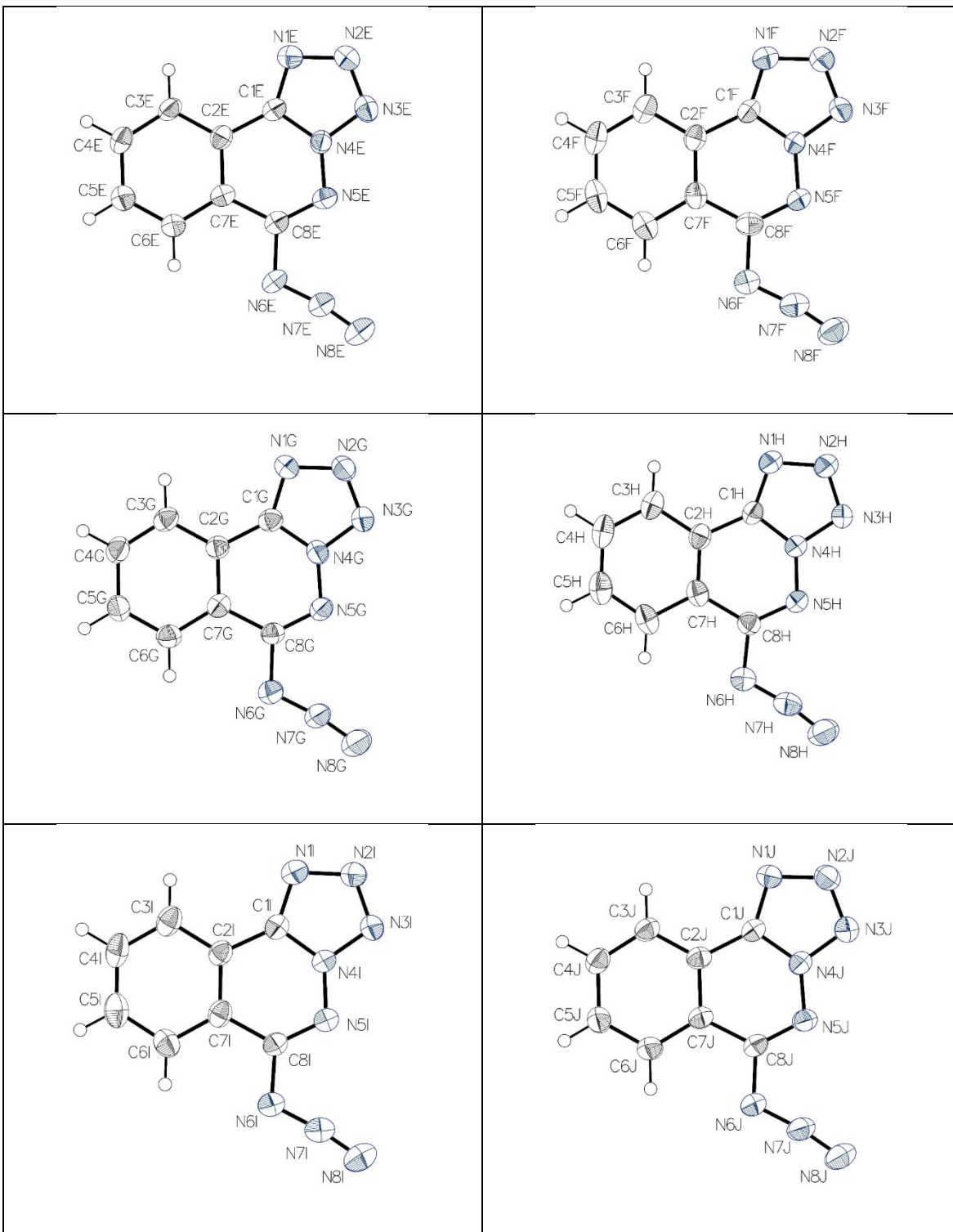
**Figure S12.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the four independent molecules and their corresponding disordered parts in the structure of crystals of Form VII of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.

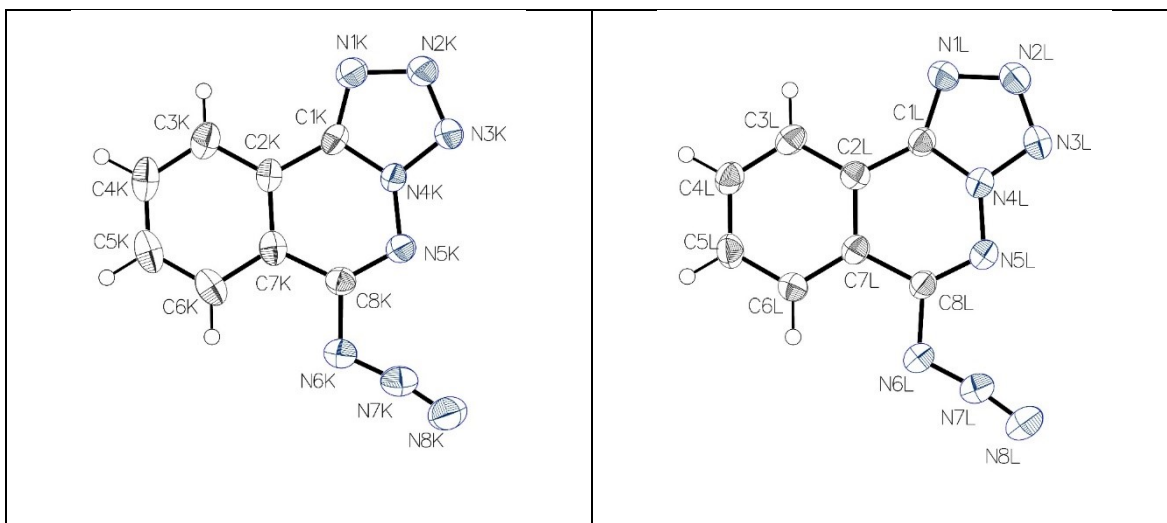


**Figure S13.** Projection along the *b*-axis showing several molecular layers aligned along the 1 0 1 direction in the structure of Form VII of ATPH, with atoms shown by their thermal atomic

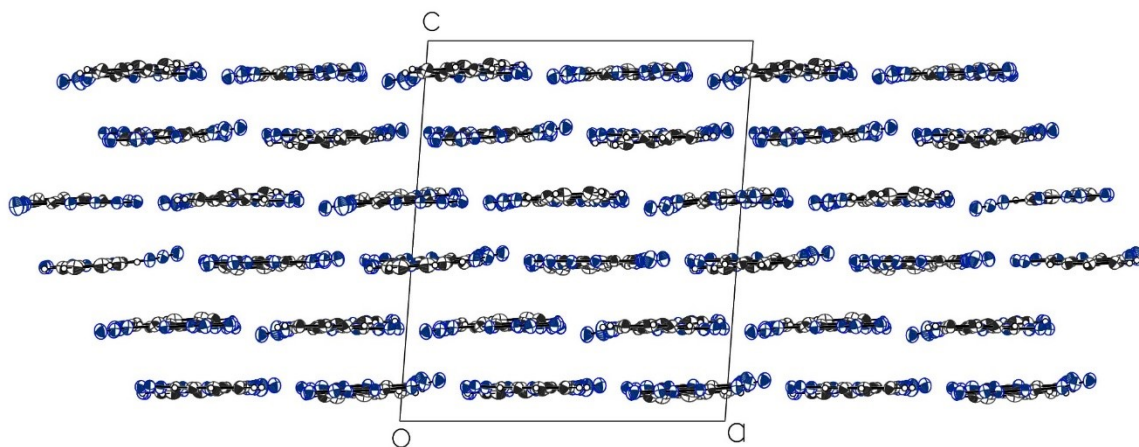
displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.





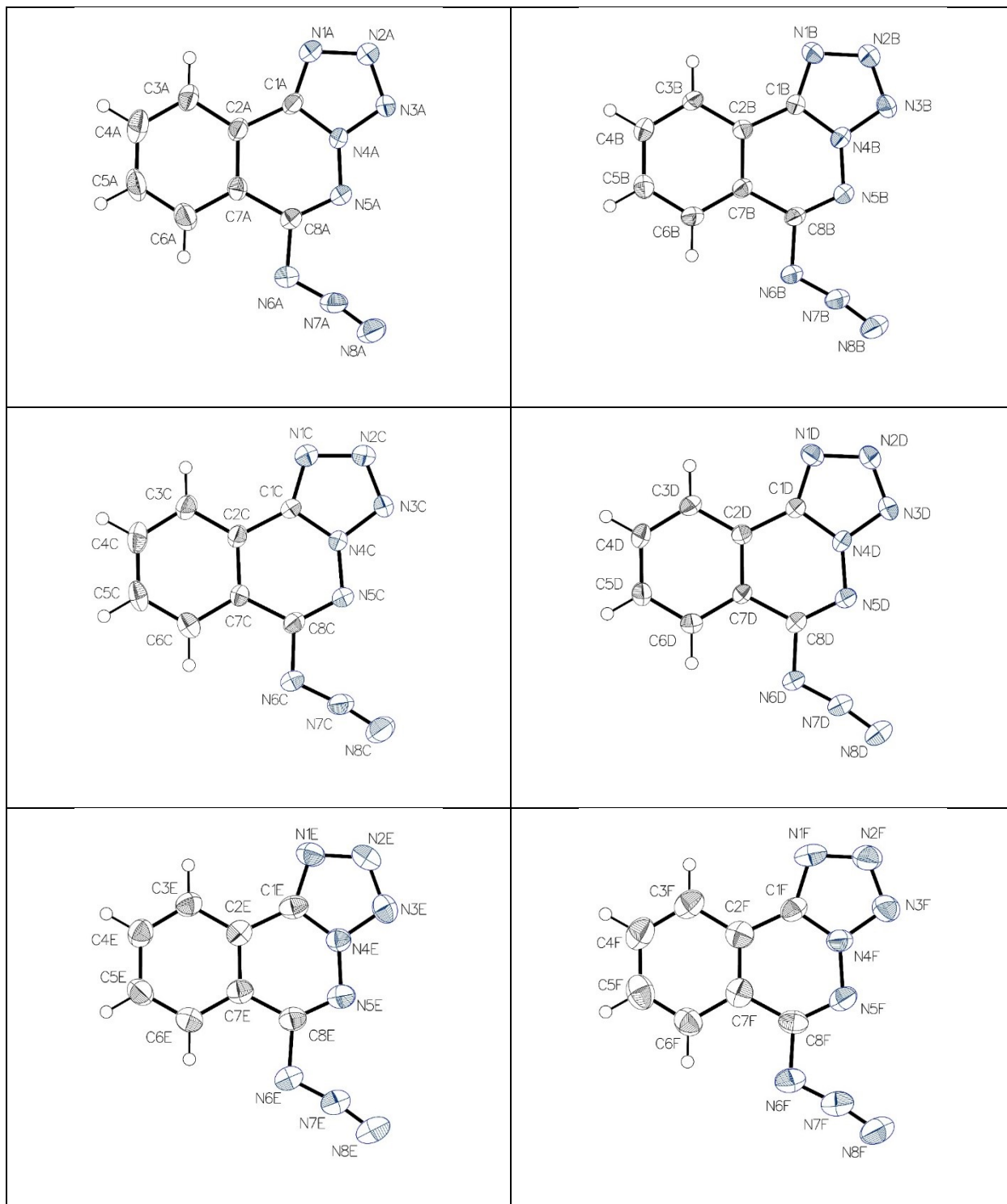


**Figure S14.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the twelve independent molecules in the structure of crystals of Form VIIa of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.

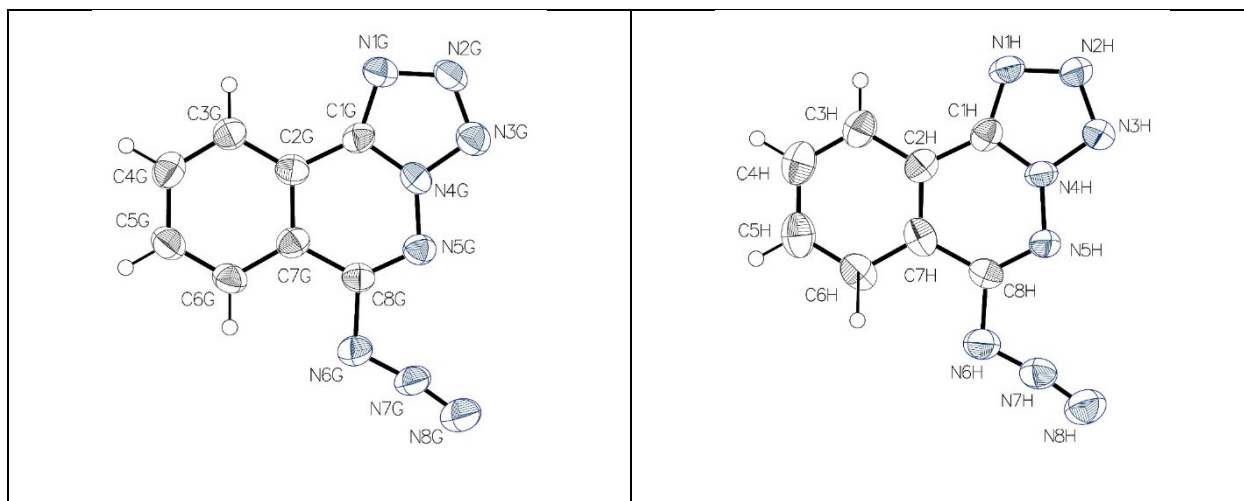


**Figure S15.** Projection along the *b*-axis showing six adjacent layers stacked along the *c*-axis in the structure of Form VIIa of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid.

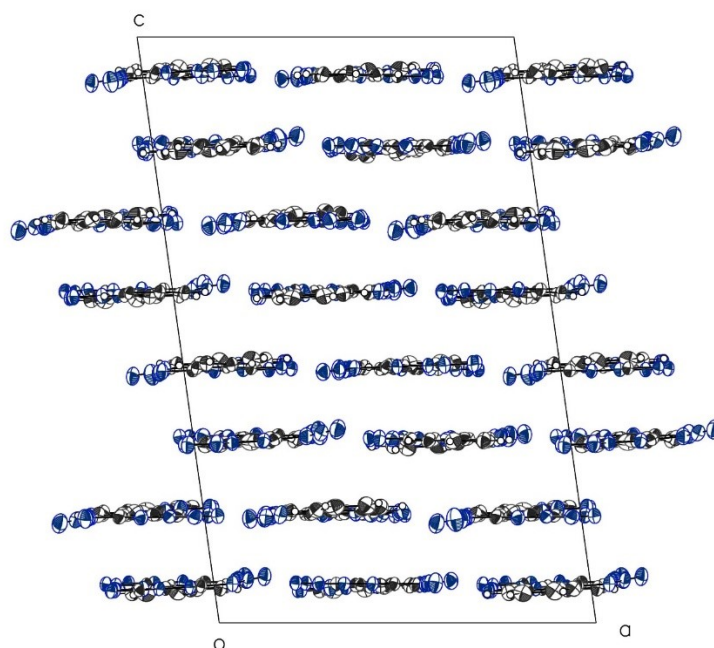
The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.







**Figure S16.** Thermal atomic displacement ellipsoid plots with atom numbering schemes for the eight independent molecules in the structure of crystals of Form VIIb of ATPH. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.



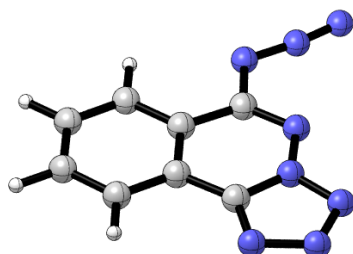
**Figure S17.** Projection along the *b*-axis showing eight adjacent layers stacked along the *b*-axis in the structure of Form VIIb of ATPH with atoms shown by their thermal atomic displacement ellipsoid. The ellipsoids of non-hydrogen atoms are drawn at the 50% probability level, and hydrogen atoms are represented by a sphere of arbitrary size.

### **III. Computational Details Related to Studies of the Isomerization and Spectra of ATPH**

**Optimization of Ground-State Geometries for Standard Gibbs Energy Profiles (Figure 1 of the Main Paper).** Calculations were performed using DFT<sup>8</sup> with the B3LYP functional<sup>9,10</sup> and the 6-31+G(d,p) basis set,<sup>11</sup> as implemented in Gaussian 16.<sup>12</sup> Transition states were confirmed by obtaining a single imaginary frequency and ensuring that it is representative of each proposed mechanistic step. The paths of reactions were traced from the transition states to the products and/or reactants using the method of internal reaction coordinates.<sup>13,14</sup> Gibbs free energies were calculated from the vibrational frequencies obtained by applying the quasi-harmonic oscillator approximation.<sup>15</sup> All calculations were done using a temperature of 298.15 K and a pressure of 1 atm. Because the gas-phase standard state is different from the liquid-phase standard state (1 mol of gas at 1 atm vs 1 mol/L), a correction of 1.89 kcal/mol was added to the total Gibbs free energy.<sup>16</sup>



**Predicted IR and Raman Spectra for ATPH.** The IR and Raman spectra of ATPH were predicted by using DFT<sup>8</sup> with the B3LYP<sup>9,10</sup> functional and the 6-311+G(3df,2p) basis set,<sup>17,18</sup> as implemented in Gaussian 16.<sup>12</sup> The geometry was first reoptimized with the new basis set, and the spectra were obtained by doing a frequency calculation using the quasi-harmonic oscillator approximation.<sup>15</sup>



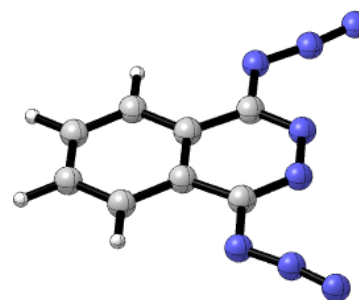
2

### Cartesian Coordinates and Related Free Gibbs Energies ( $G^\circ$ )

6

$G^\circ = -745.067553$  a.u.

|   |             |             |            |  |
|---|-------------|-------------|------------|--|
| 0 | 1           |             |            |  |
| C | -1.94591200 | -0.94465500 | 0.09398100 |  |
| C | -0.56301900 | -0.95149300 | 0.09252900 |  |
| C | 0.13987100  | 0.27423200  | 0.09250000 |  |
| C | -0.57626000 | 1.49733100  | 0.09395500 |  |
| C | -1.98915900 | 1.48425100  | 0.09542900 |  |
| C | -2.65999500 | 0.27494400  | 0.09543400 |  |
| H | -2.49009800 | -1.88424100 | 0.09400900 |  |
| H | -0.00639800 | -1.88180500 | 0.09141000 |  |
| C | 1.57072300  | 0.38792000  | 0.09107200 |  |
| C | 0.22315000  | 2.68947300  | 0.09380400 |  |
| H | -2.52801800 | 2.42496300  | 0.09653700 |  |
| H | -3.74569300 | 0.26022800  | 0.09656400 |  |
| N | -0.46960900 | 3.91475700  | 0.09523300 |  |
| N | 0.23031400  | 4.94691200  | 0.09509100 |  |
| N | 2.30017700  | -0.81587700 | 0.08962200 |  |
| N | 3.54282100  | -0.71070600 | 0.08839700 |  |
| N | 0.72795600  | 5.96595200  | 0.09515300 |  |
| N | 4.67503200  | -0.77550800 | 0.08718900 |  |
| N | 1.53789700  | 2.69839300  | 0.09243200 |  |
| N | 2.22194800  | 1.53009300  | 0.09104700 |  |



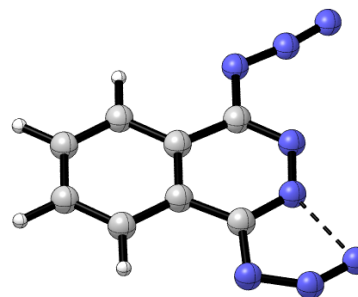
6

## TS1

$G^\circ = -745.040194$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.29646900 | -1.38692600 | -0.11817000 |
| C | 0.01649900  | -1.05344700 | 0.16902700  |
| C | 0.39324600  | 0.30411500  | 0.20356600  |
| C | -0.56456900 | 1.31713100  | -0.05354100 |
| C | -1.89803200 | 0.95642800  | -0.34439400 |
| C | -2.25307800 | -0.38144500 | -0.37475900 |
| H | -1.59422400 | -2.43062400 | -0.14658500 |
| H | 0.76374400  | -1.81301800 | 0.36846000  |
| C | 1.72834000  | 0.75804600  | 0.49105700  |
| C | -0.09573000 | 2.67910000  | 0.00183000  |
| H | -2.62780600 | 1.73373400  | -0.54054700 |
| H | -3.27815000 | -0.66094500 | -0.59826500 |
| N | -1.04430200 | 3.68452900  | -0.25288100 |
| N | -0.63407600 | 4.86125200  | -0.20407100 |
| N | 2.74232100  | -0.16541300 | 0.75748300  |
| N | 3.80674700  | 0.55949100  | 0.97287600  |
| N | -0.40891500 | 5.97252800  | -0.19502100 |
| N | 4.09027600  | 1.68857500  | 0.99470400  |
| N | 1.14473600  | 3.01934100  | 0.27215500  |
| N | 2.02470900  | 2.03699400  | 0.51018600  |



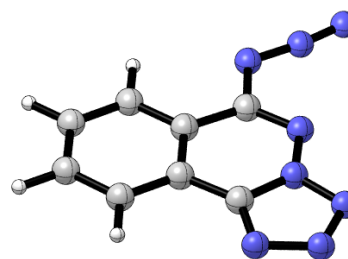
TS1

2

$G^\circ = -745.078087$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.37048000 | -1.40709900 | -0.13427400 |
| C | -0.04159900 | -1.13415500 | 0.15865000  |
| C | 0.39270800  | 0.20060000  | 0.20720700  |
| C | -0.51765200 | 1.26019200  | -0.04073300 |
| C | -1.86199800 | 0.96160400  | -0.33629800 |
| C | -2.27925700 | -0.36103500 | -0.38136100 |
| H | -1.71197600 | -2.43684800 | -0.17318100 |
| H | 0.67076200  | -1.92892200 | 0.35131900  |
| C | 1.74434100  | 0.58471600  | 0.50114200  |
| C | -0.00842200 | 2.62365400  | 0.02374700  |
| H | -2.55771900 | 1.77084700  | -0.52584300 |
| H | -3.31543700 | -0.59024300 | -0.60917800 |
| N | -0.94616200 | 3.63616000  | -0.22883500 |
| N | -0.52280500 | 4.81048600  | -0.17677700 |
| N | 2.85135700  | -0.09064600 | 0.77951200  |
| N | 3.81386500  | 0.84750500  | 0.96381200  |
| N | -0.28347200 | 5.91715100  | -0.16419500 |
| N | 3.36027700  | 2.05753300  | 0.81438300  |
| N | 1.22533500  | 2.96175500  | 0.29266100  |
| N | 2.04869500  | 1.91411100  | 0.52025100  |



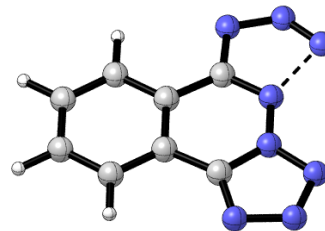
2

## TS2

$G^\circ = -745.040823$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.38503900 | -1.36572900 | -0.25976700 |
| C | -0.06661800 | -1.05934900 | 0.05377300  |
| C | 0.32258200  | 0.28533300  | 0.15487900  |
| C | -0.62727100 | 1.31787800  | -0.06228700 |
| C | -1.95646900 | 0.99048200  | -0.37856200 |
| C | -2.32754500 | -0.34471500 | -0.47540500 |
| H | -1.68962700 | -2.40466100 | -0.33886500 |
| H | 0.66961300  | -1.83774100 | 0.22230700  |
| C | 1.66779400  | 0.69193100  | 0.47519100  |
| C | -0.17582600 | 2.69777400  | 0.05360200  |
| H | -2.67265700 | 1.78767500  | -0.54227700 |
| H | -3.35355400 | -0.60095900 | -0.71956400 |
| N | -1.02972800 | 3.75750400  | -0.14120800 |
| N | -0.28157600 | 4.83358400  | 0.04238500  |
| N | 2.79053400  | 0.03541000  | 0.73645000  |
| N | 3.73220900  | 0.98137500  | 0.96503000  |
| N | 0.86852700  | 4.91648300  | 0.31430400  |
| N | 3.25661800  | 2.18940900  | 0.86030400  |
| N | 1.06733700  | 3.01913800  | 0.34962900  |
| N | 1.95370400  | 2.02344400  | 0.55089900  |



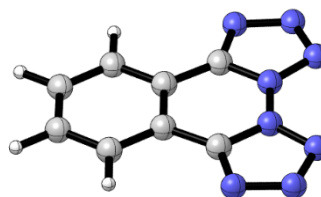
TS2

7

$G^\circ = -745.062730$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.36766300 | -1.39398800 | -0.25345100 |
| C | -0.06072500 | -1.03579500 | 0.05746100  |
| C | 0.28049400  | 0.32207700  | 0.14604300  |
| C | -0.70776900 | 1.31755500  | -0.08159200 |
| C | -2.02220700 | 0.93998700  | -0.39430000 |
| C | -2.34471400 | -0.40981800 | -0.47845600 |
| H | -1.63382700 | -2.44387400 | -0.32255000 |
| H | 0.70250000  | -1.78607600 | 0.23333700  |
| C | 1.62392800  | 0.75957300  | 0.46581100  |
| C | -0.30873500 | 2.70640600  | 0.02050700  |
| H | -2.76743700 | 1.70912700  | -0.56582400 |
| H | -3.36096900 | -0.70416400 | -0.72025200 |
| N | -0.96502100 | 3.84960000  | -0.12871100 |
| N | -0.06455000 | 4.83744300  | 0.08917100  |
| N | 2.74925200  | 0.10790500  | 0.72826900  |
| N | 3.69250400  | 1.05250900  | 0.95666000  |
| N | 1.12202600  | 4.38160000  | 0.36716900  |
| N | 3.22543800  | 2.26249700  | 0.85308700  |
| N | 0.97674000  | 3.03801100  | 0.32629000  |
| N | 1.92109900  | 2.08679300  | 0.54334100  |



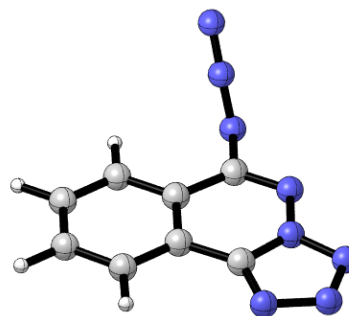
7

### TS3

$G^\circ = -745.064085$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.46800900 | -1.17552900 | 0.08084000  |
| C | -0.12061700 | -1.01071600 | 0.36847900  |
| C | 0.46128000  | 0.26059100  | 0.23503300  |
| C | -0.31875300 | 1.37146000  | -0.18506100 |
| C | -1.68238700 | 1.17556700  | -0.48464600 |
| C | -2.24653200 | -0.08464800 | -0.34966700 |
| H | -1.92410300 | -2.15540900 | 0.18145500  |
| H | 0.49588000  | -1.84284200 | 0.69071800  |
| C | 1.84750800  | 0.52825500  | 0.48627200  |
| C | 0.33702500  | 2.66875200  | -0.28971600 |
| H | -2.28306100 | 2.00743500  | -0.83474900 |
| H | -3.29630700 | -0.23080800 | -0.58324400 |
| N | -0.39667700 | 3.79661400  | -0.76484000 |
| N | -1.15894100 | 4.36028400  | 0.03673600  |
| N | 2.87280000  | -0.21777100 | 0.86928600  |
| N | 3.93867200  | 0.62479500  | 0.91515400  |
| N | -1.89112500 | 4.97982500  | 0.64795100  |
| N | 3.62483100  | 1.83961800  | 0.58299800  |
| N | 1.59875300  | 2.89750500  | -0.06546600 |
| N | 2.30012300  | 1.80438700  | 0.30447500  |



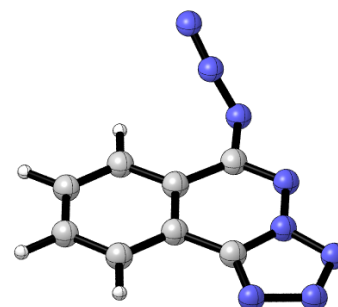
TS3

### 8

$G^\circ = -745.065761$  a.u.

0 1

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.51012200 | -1.07020400 | 0.11131700  |
| C | -0.15760400 | -0.94360000 | 0.39117400  |
| C | 0.45864900  | 0.31255500  | 0.26748500  |
| C | -0.29123500 | 1.45440300  | -0.12635500 |
| C | -1.65908200 | 1.29180900  | -0.43077300 |
| C | -2.25688200 | 0.04554700  | -0.30869200 |
| H | -1.99252000 | -2.03813600 | 0.20394900  |
| H | 0.44076100  | -1.79565100 | 0.69506600  |
| C | 1.86010400  | 0.52186100  | 0.48498700  |
| C | 0.41094100  | 2.73372400  | -0.21642800 |
| H | -2.25041100 | 2.13026700  | -0.77835700 |
| H | -3.30960800 | -0.06812800 | -0.54680800 |
| N | -0.24722200 | 3.92406000  | -0.61859600 |
| N | -1.27878200 | 4.26950300  | -0.02121800 |
| N | 2.86498300  | -0.27017800 | 0.82896800  |
| N | 3.96633600  | 0.52581800  | 0.84142000  |
| N | -2.21959500 | 4.73307000  | 0.42059000  |
| N | 3.69281500  | 1.75533600  | 0.52590200  |
| N | 1.69054800  | 2.90315300  | -0.02909900 |
| N | 2.35928800  | 1.77715900  | 0.29197800  |



8

## IV. Additional Details Related to Prediction of the Crystal Structures of ATPH

**Sensitivity of Crystal Structure Prediction (CSP) to the Multipole Model.** CSP was performed using the FIT force field, combined with an electrostatic model comprising multipoles (up to hexadecapole) on each atom. These atomic multipoles were derived from the calculated charge density of the optimized molecule using the Distributed Multipole Analysis (DMA) algorithm<sup>19</sup> implemented in GDMA.<sup>20</sup> Initially, CSP was performed using multipoles derived from the PBE0/aug-cc-pVTZ charge density. Although the CSP landscape produced in this way was acceptable and reproduced the observed polymorphs of ATPH, the match to Form III was geometrically poor and deviated from the experimental structure by an RMSD<sub>30</sub> (differences in atomic positions within a 30-molecule cluster taken from the predicted and experimental crystal structures) of 1.2 Å. To explore the reasons for this poor reproduction of Form III, we tested CSP with a variety of multipole generation methods and CSP settings (Table S2).

**Table S2.** Tested Methods and Basis Sets for Generation of Multipoles

| Method | Basis Set   | Force Field | Molecules in Common <sup>a</sup> | RMSD (Å) <sup>a</sup> | Notes <sup>b</sup>                      |
|--------|-------------|-------------|----------------------------------|-----------------------|---|
| PBE0   | cc-pVTZ     | FIT         | 30/30                            | 1.440                 |   |
| PBE0   | cc-pDTZ     | FIT         | 30/30                            | 1.657                 |   |
| PBE0   | aug-cc-pVDZ | FIT         | 30/30                            | 1.223                 |   |
| PBE0   | aug-cc-pVTZ | FIT         | 30/30                            | 1.232                 | PMIN -> DMACRYS (0.1 Gpa) -> DMACRYS    |
| PBE0   | aug-cc-pVTZ | FIT         | 30/30                            | 0.957                 | PCM Multipoles                          |
| PBE0   | aug-cc-pVTZ | FIT         | 30/30                            | 1.233                 | DMACRYS -> DMACRYS (0.1 Gpa) -> DMACRYS |
| PBE0   | aug-cc-pVTZ | FIT         | 30/30                            | 1.233                 | DMACRYS -> DMACRYS -> DMACRYS           |

|       |             |            |           |        |                |
|-------|-------------|------------|-----------|--------|----------------|
| PBE0  | 6-311G**    | FIT        | 30/30     | 1.444  |                |
| B3LYP | 6-311G**    | FIT        | 30/30     | 1.470  |                |
| MP2   | 6-311G**    | FIT        | 30/30     | 0.852  |                |
| MP2   | aug-cc-pVDZ | FIT        | 30/30     | 0.716  |                |
| MP2   | aug-cc-pVDZ | FIT        | 30/30     | 0.678  | PCM Multipoles |
| MP2   | cc-pVDZ     | FIT        | 30/30     | 1.2545 |                |
| MP2   | 6-311G      | FIT        | 30/30     | 0.798  |                |
| HF    | aug-cc-pVDZ | FIT        | 30/30     | 0.471  |                |
| PBE0  | aug-cc-pVTZ | W99_rev    | (x<30)/30 | NA     |                |
| PBE0  | 6-311G**    | W99rev_PCM | (x<30)/30 | NA     |                |
| MP2   | aug-cc-pVDZ | W99_rev    | (x<30)/30 | NA     |                |
| HF    | aug-cc-pVDZ | W99_rev    | (x<30)/30 | NA     |                |

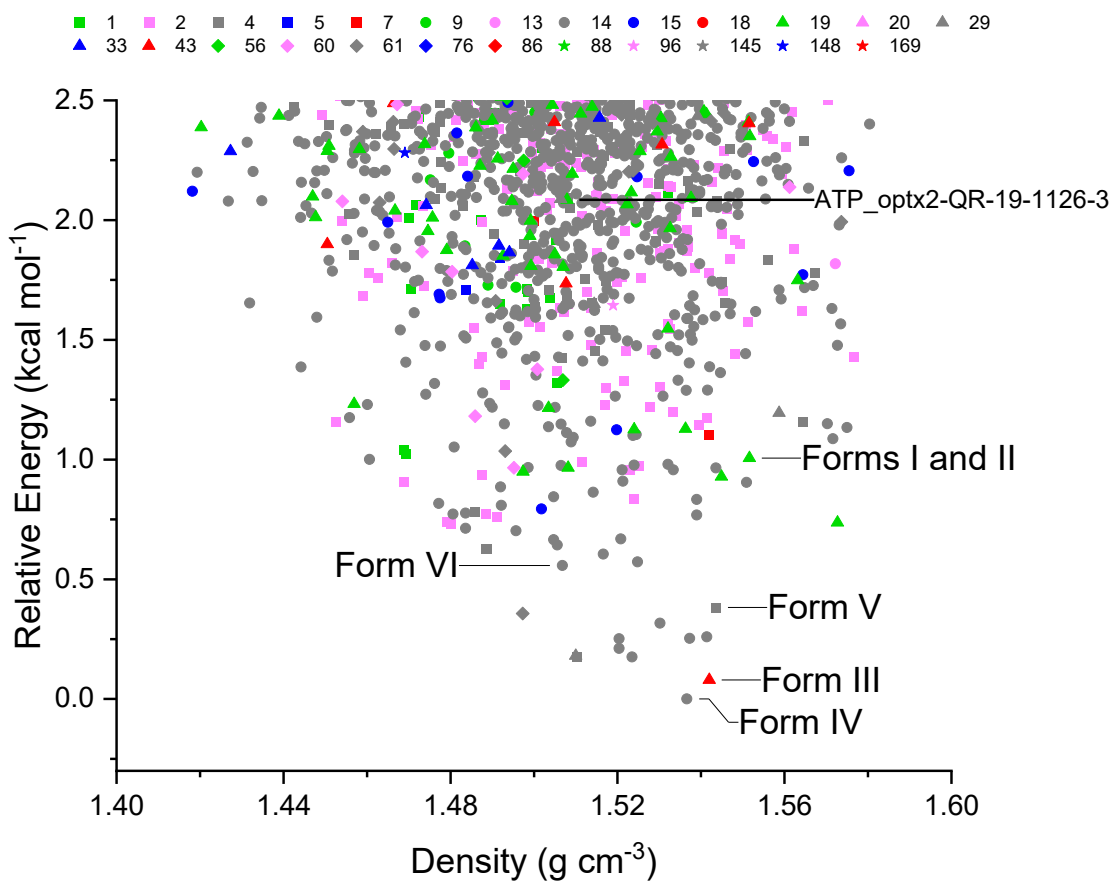
<sup>a</sup>Molecules in common and RMSD represent the quality of the matched structure, with anything less than 30/30 molecules in common not being considered a match and the lowest possible RMSD being the best match. <sup>b</sup>Specific edits to CSP steps and multipole generation are shown in the notes column.

The W99 force field<sup>21</sup> was tested in combination with several multipole models but failed to find any matches to the experimental Form III structure with 30/30 molecules in common. Attempts were made to vary the individual steps of the CSP procedure in case a local energy minimum was being missed because of an initial or intermediate optimization step. The initial minimization in PMIN<sup>22</sup> using FIT and atomic partial charges was replaced with an initial DMACRYS step,<sup>23</sup> and the intermediate step with pressure applied during optimization of trial crystal structures was removed. However, neither of these changes improved the quality of the match to Form III.

Various methods and basis sets were tested for DMA, the most noteworthy of which was Hartree-Fock (HF) with the aug-cc-pVDZ basis set. Multipoles generated in this way led to the best agreement between the predicted and experimental structures of Form III. Because HF is a low-level computational method, the low RMSD obtained using HF multipoles was unexpected. We attribute this result to a fortuitous cancellation of polarization errors between the force field and multipoles. Despite the success of HF, this lower level of theory cannot be trusted to handle all the structures of the polymorphic landscape, and HF was not considered for further use. MP2 was the obvious next method to test. Although we did not obtain as good a match for MP2 as we did from the use of HF multipoles (0.716 Å RMSD to Form III for MP2/aug-cc-pVDZ versus 0.471 Å for HF/aug-cc-pVDZ), the match was much better than those obtained with the DFT functionals that were tested. Moreover, MP2 is a significantly higher level of theory than HF. To approximate the influence of polarization, application of the polarizable continuum model (PCM)<sup>24</sup> to the calculation of the charge density improved the match to Form III to a value of 0.678 Å RMSD<sub>30</sub> for the MP2/aug-cc-pVDZ multipoles. Although this improvement was minor, it was included to make the predicted structure as close to the experimental as possible. With this detailed testing completed, we decided to calculate multipoles for ATPH using the MP2 method and the aug-cc-pVDZ basis set with PCM applied. The CSP optimization steps were kept as their defaults.

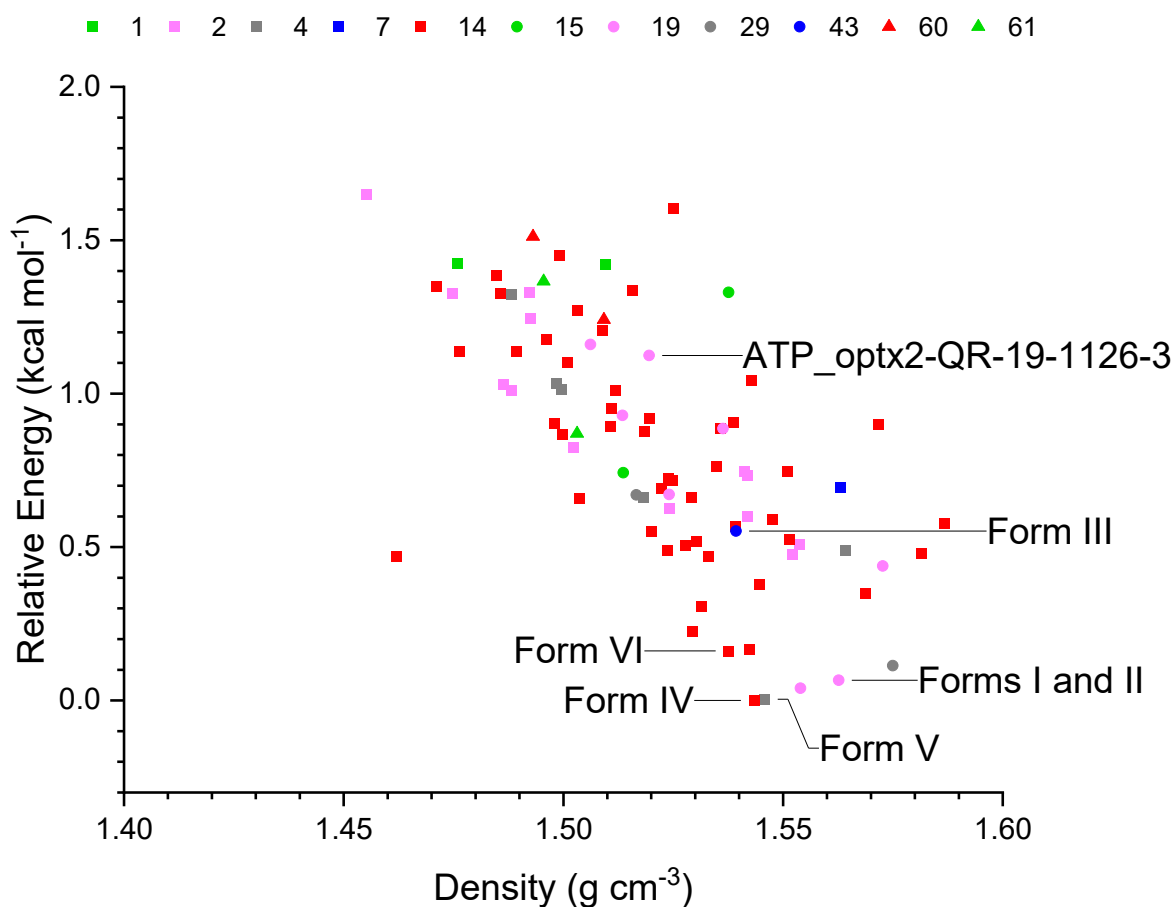
**Matches to Form V.** By using the COMPACK method and 30-molecule clusters to compare experimental and predicted structures, we found two matches on the CSP landscape to experimental Form V. At the force-field level, the second match to Form V was found at a relative energy of 2.08 kcal mol<sup>-1</sup> and fell to a relative energy of 1.125 kcal mol<sup>-1</sup> after periodic DFT re-

optimization. This additional match has structure ID ATP\_optx2-QR-19-1126-3 and is labeled as in Figure S18.



a





b

**Figure S18.** (a) Zoomed plot showing the energies and densities of crystal structures of ATPH as predicted at the force-field level, using an empirically parameterized repulsion-dispersion method with atomic multipole electrostatics. The polymorphic landscape was explored for structures with  $Z' = 1$  in the 25 most frequently observed space groups and with  $Z' = 2$  in the 5 most frequently observed space groups. ATPH was held in its optimized planar gas-phase conformation. Each plotted point represents a predicted polymorph, and the color identifies the space group according to the legend shown above the plot. (b) Plot showing the energies and densities of crystal structures

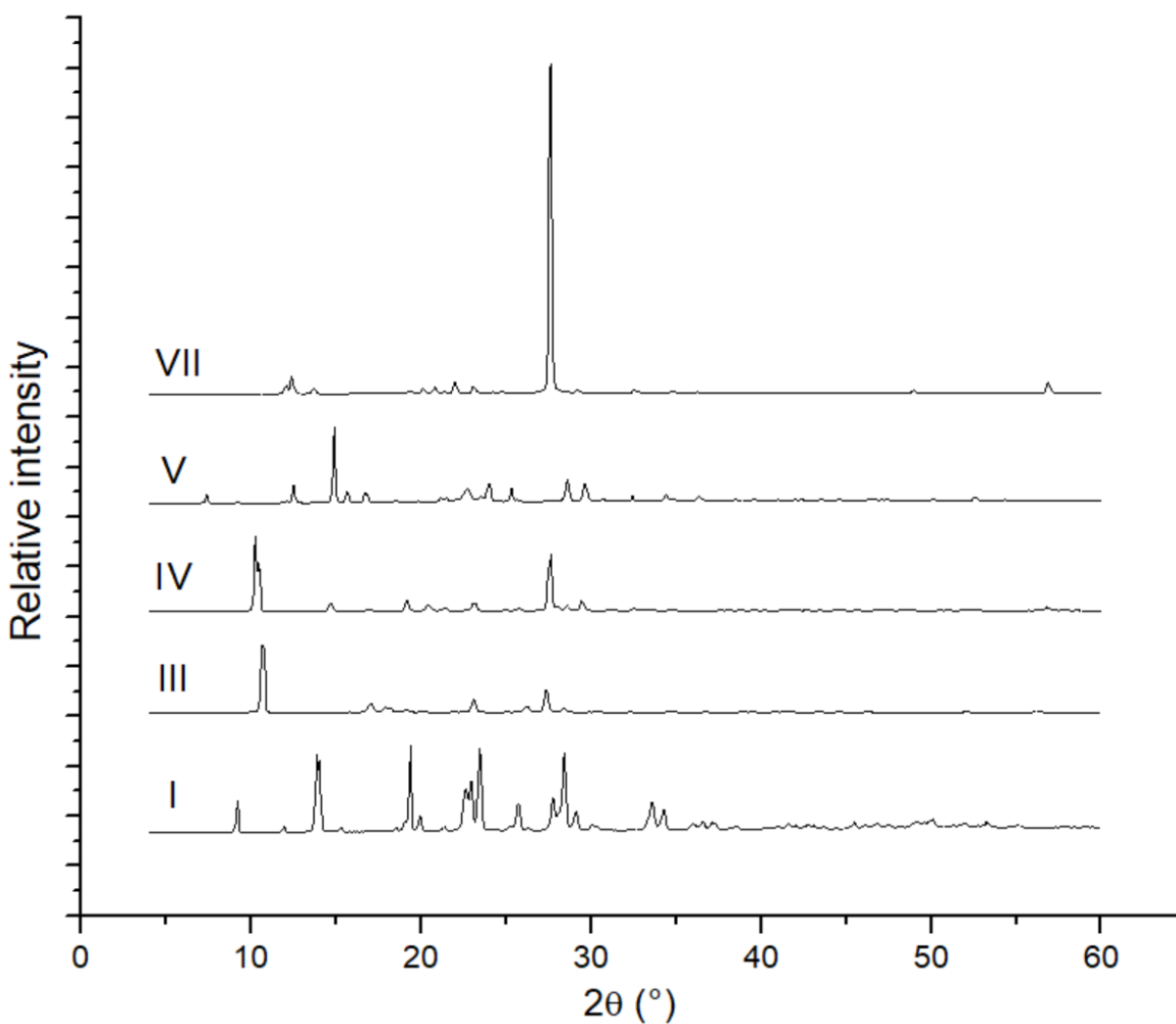
of ATPH as predicted at the periodic DFT level. ATPH was allowed to energetically relax both its unit cell parameters and its atomic positions. The structures that were optimized were taken from the 1.195 kcal mol<sup>-1</sup> low-energy window of the original CSP. Structures corresponding to observed Forms I, II, III, IV, V, and VI are labeled accordingly. The extra match to Form V is labeled as ID ATP\_optx2-QR-19-1126-3.

We expected that this extra match would either shift to a much lower relative energy after periodic DFT optimization, or that the structure would no longer be a match to Form V. In fact, as can be seen from Table S3, what appears to be a high-quality match remains after optimization. However, expanding the similarity search from 30 molecules to 50 molecules in COMPACT resulted in ATP\_optx2-QR-19-1126-3 no longer being a full match to Form V (Table S3). The 50-molecule comparison revealed that the two CSP structures differ in the orientation of some of the more distant neighbors. This confirmed that the match to Form V is the lower energy predicted structure, as reported in the main text of the paper.

**Table S3.** Molecules in Common and RMSD Values for a Standard x/30 Similarity Search and an Extended x/50 Similarity Search between Form V\_1 and Form V\_2 and the Experimental Form V.

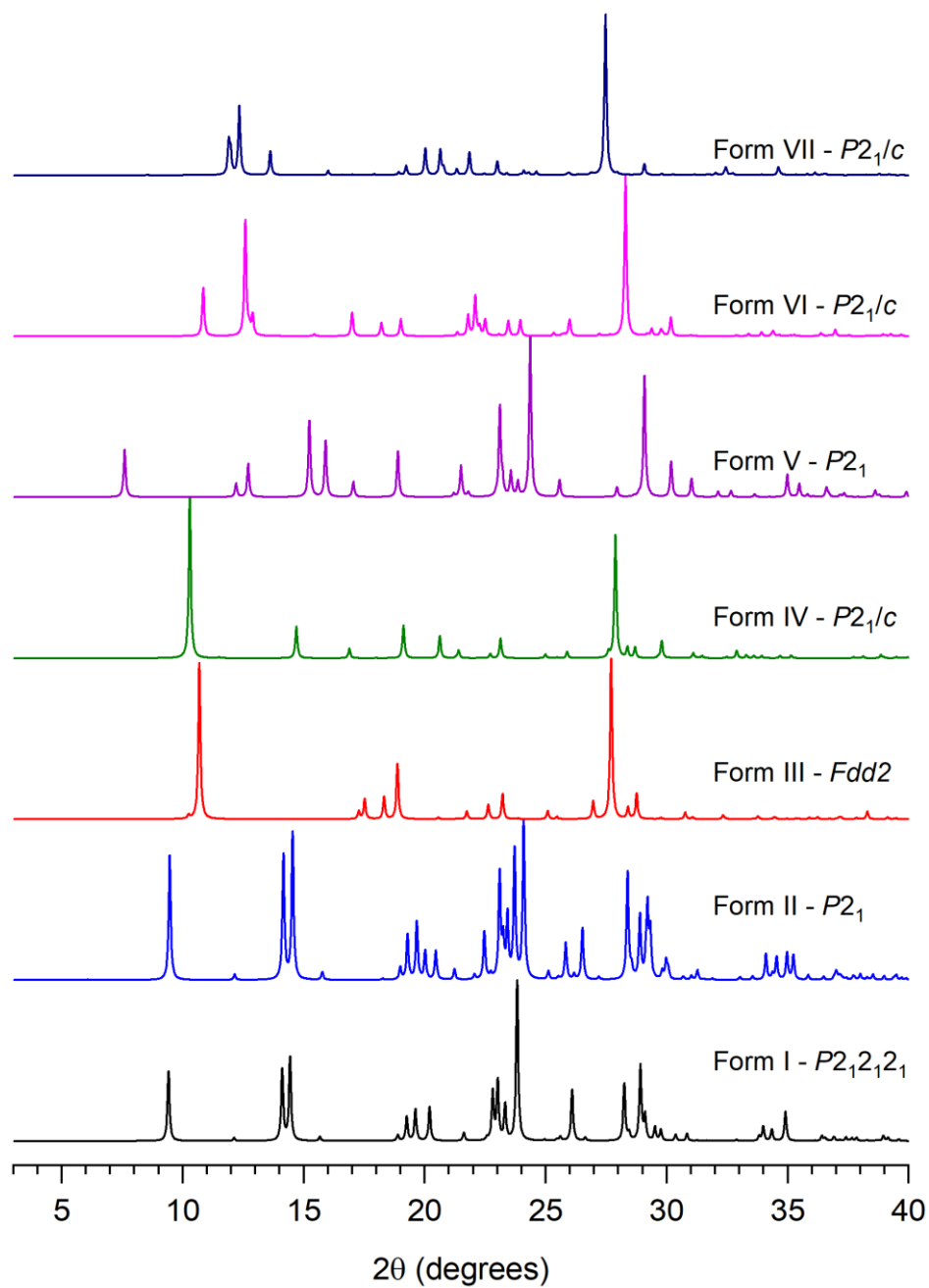
| Experimental Polymorph | Molecules in Common | RMSD (Å) |
|------------------------|---------------------|----------|
| Form V_1 opt           | 30/30               | 0.202    |
| Form V_2 opt           | 30/30               | 0.583    |
| Form V_1 opt           | 45/50               | 0.228    |
| Form V_2 opt           | 50/50               | 0.657    |

## V. Experimental Powder X-Ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs

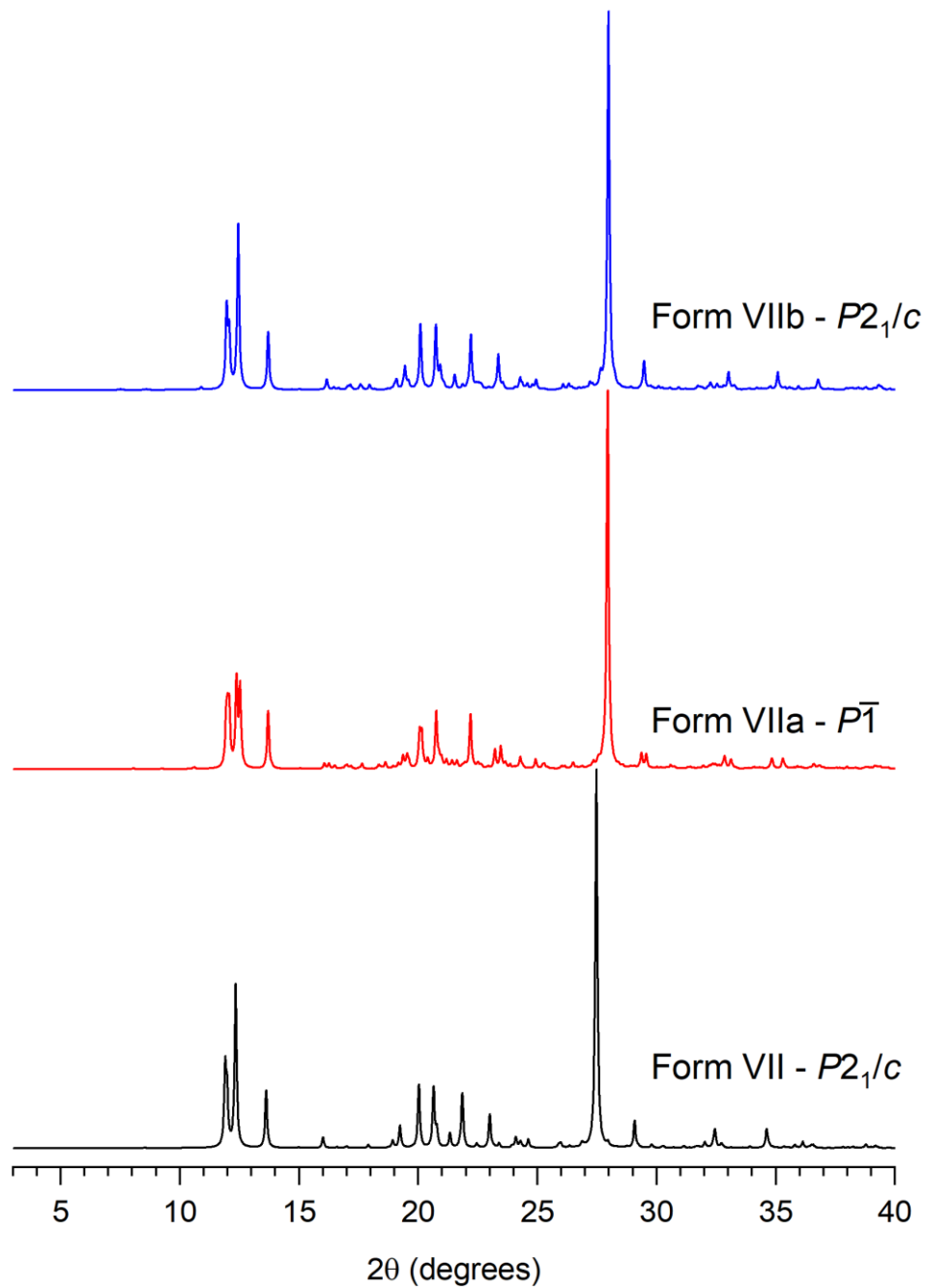


**Figure S19.** Powder X-ray diffraction patterns of crystalline forms of ATPH as measured experimentally.

## VI. Simulated Powder X-Ray Diffraction Patterns of Selected Polymorphs

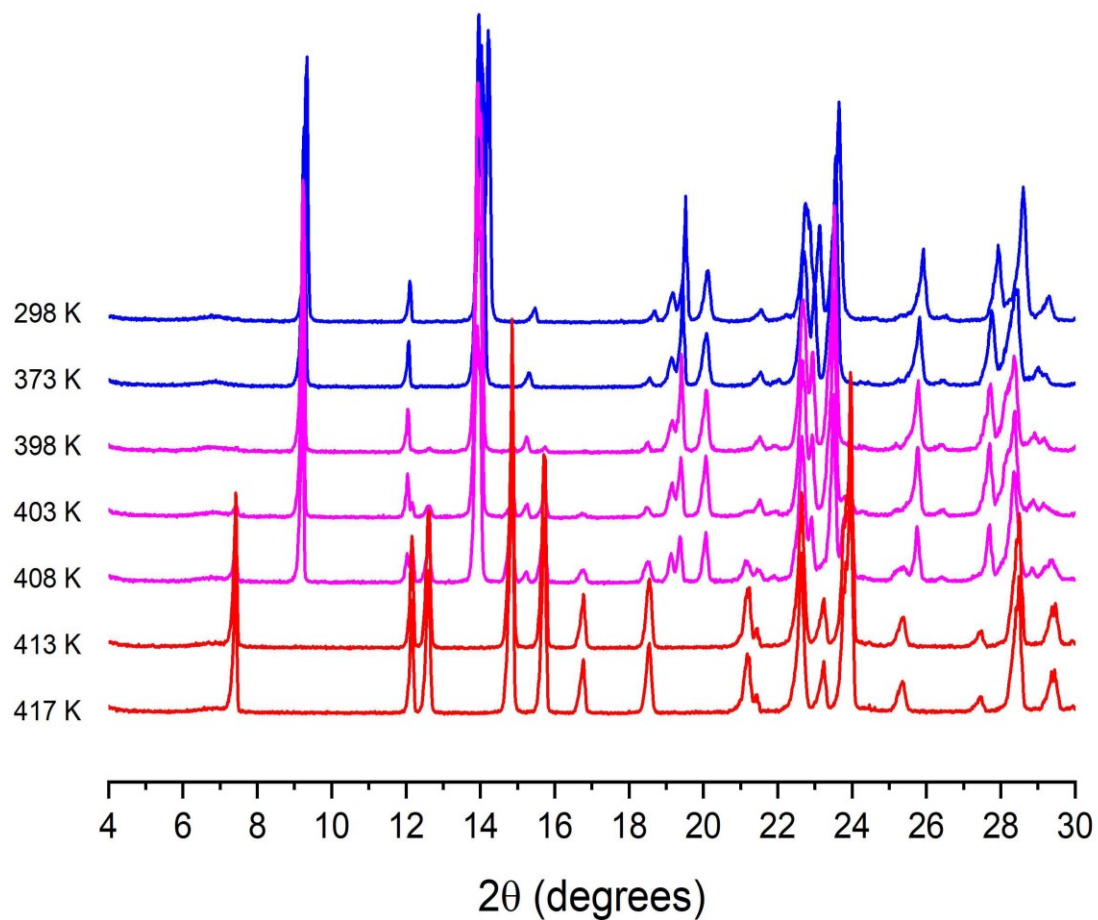


**Figure S20.** Simulated X-ray powder diffraction patterns calculated using *Mercury*<sup>25</sup> for Forms I –VII of ATPH (Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ , FWHM =  $0.1^\circ$ ).

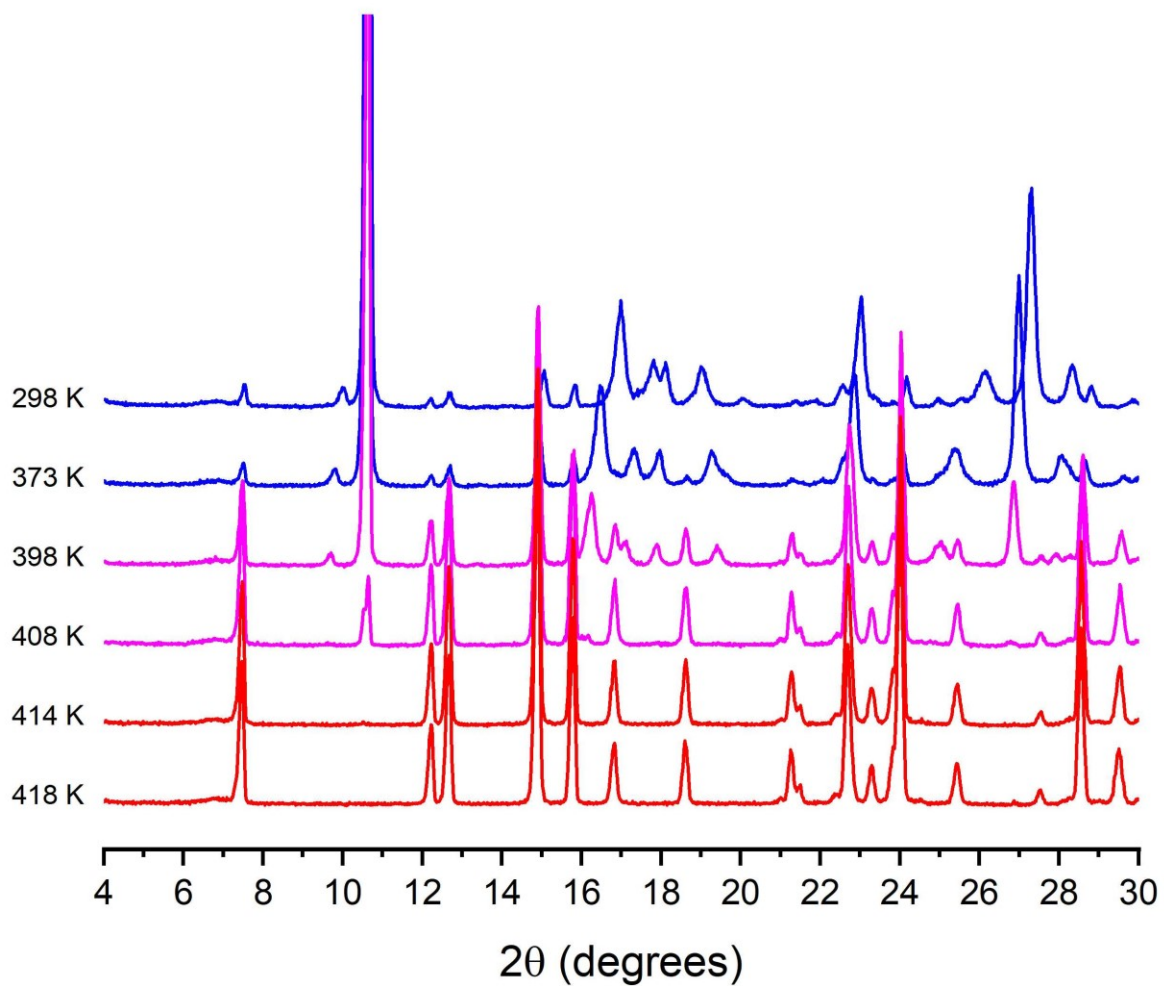


**Figure S21.** Simulated X-ray powder diffraction patterns calculated using *Mercury*<sup>25</sup> for Forms VII, VIIa, and VIIb of ATPH (Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ , FWHM =  $0.1^\circ$ ).

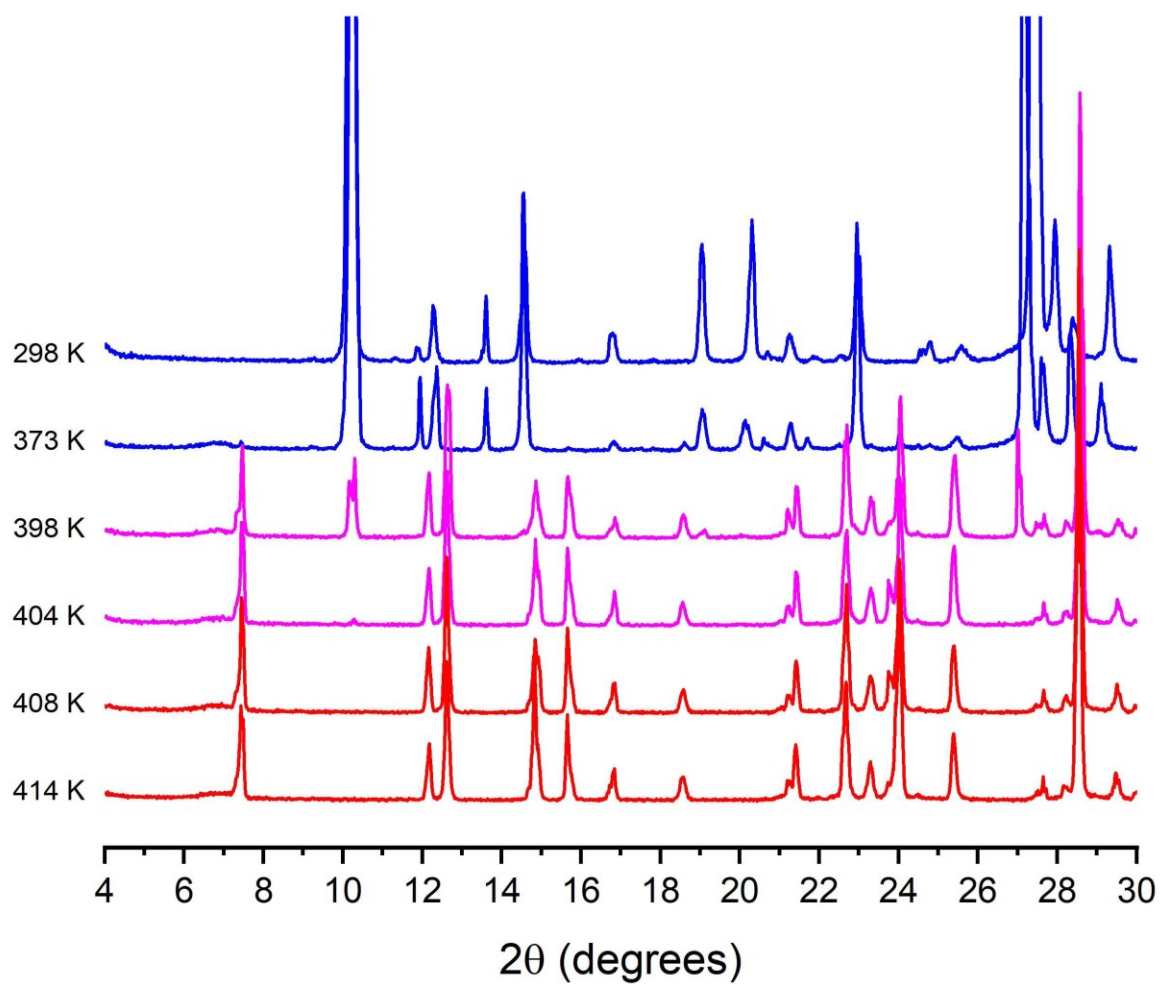
## VII. Variable-Temperature Powder X-Ray Diffraction Patterns



**Figure S22.** Thermal transformation of Form I of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction.



**Figure S23.** Thermal transformation of Form III of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction.



**Figure S24.** Thermal transformation of Form IV of ATPH into Form V as assessed by variable-temperature powder X-ray diffraction.



## VIII. Raman Spectra of Selected Polymorphs of ATPH

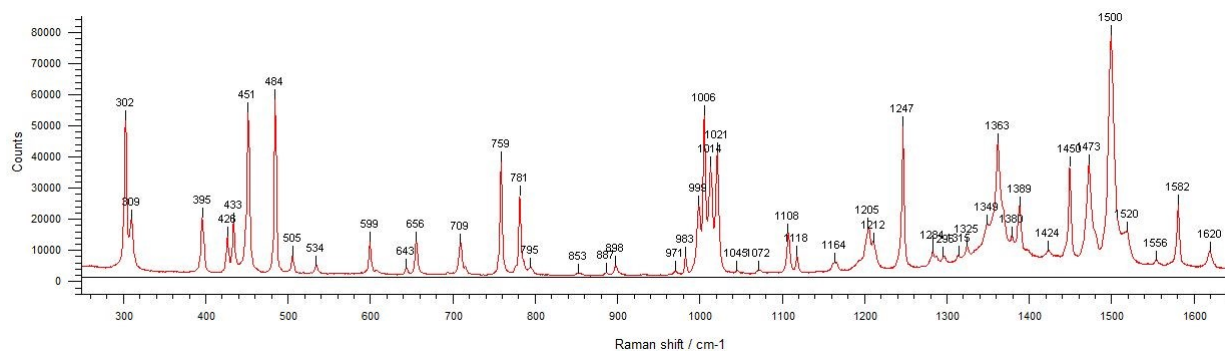


Figure S25. Raman spectrum of Form I.

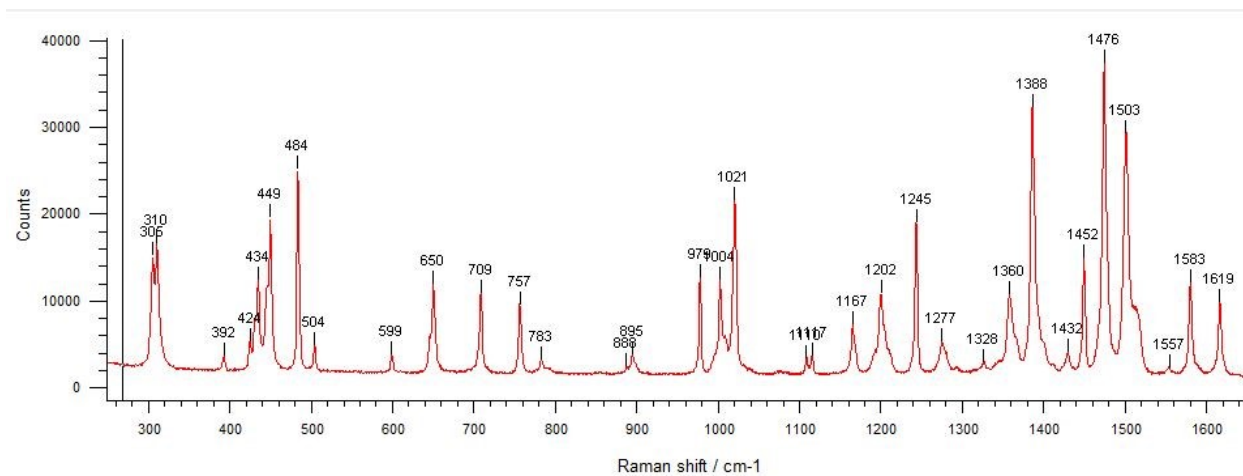
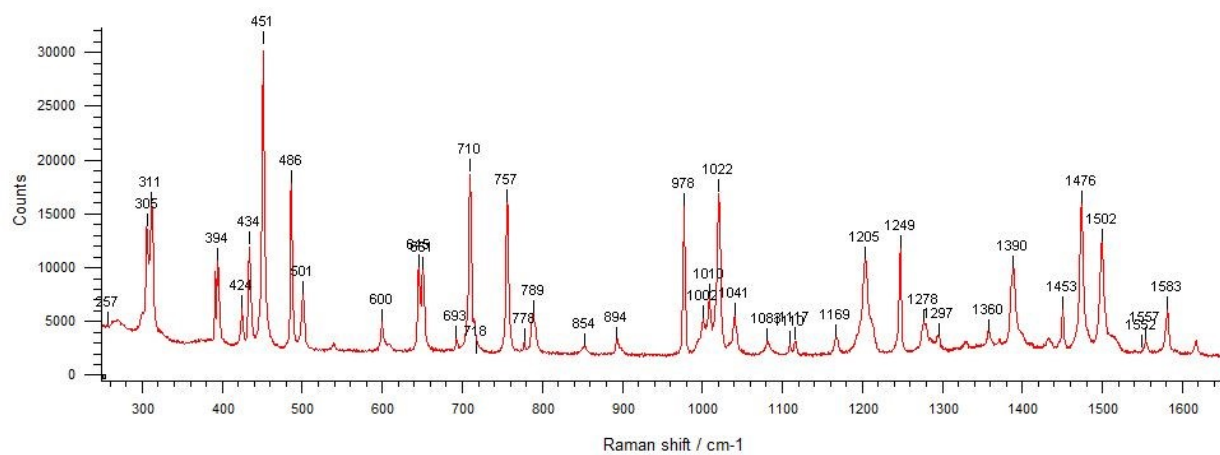
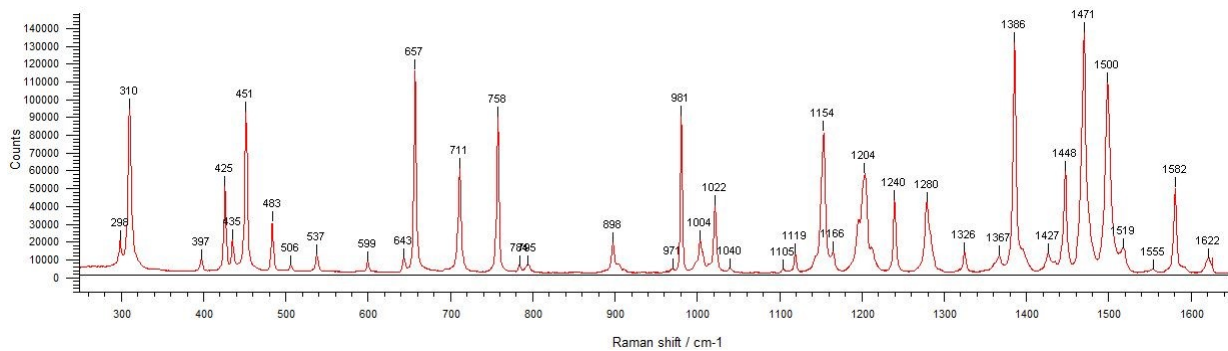


Figure S26. Raman spectrum of Form III.



**Figure S27.** Raman spectrum of Form IV.



**Figure S28.** Raman spectrum of Form V.

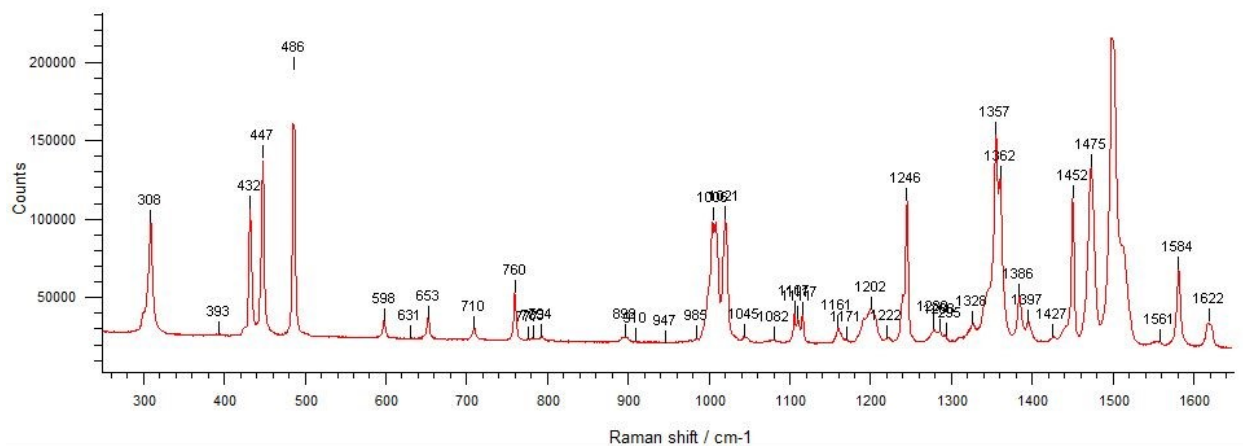


Figure S29. Raman spectrum of Form VI.

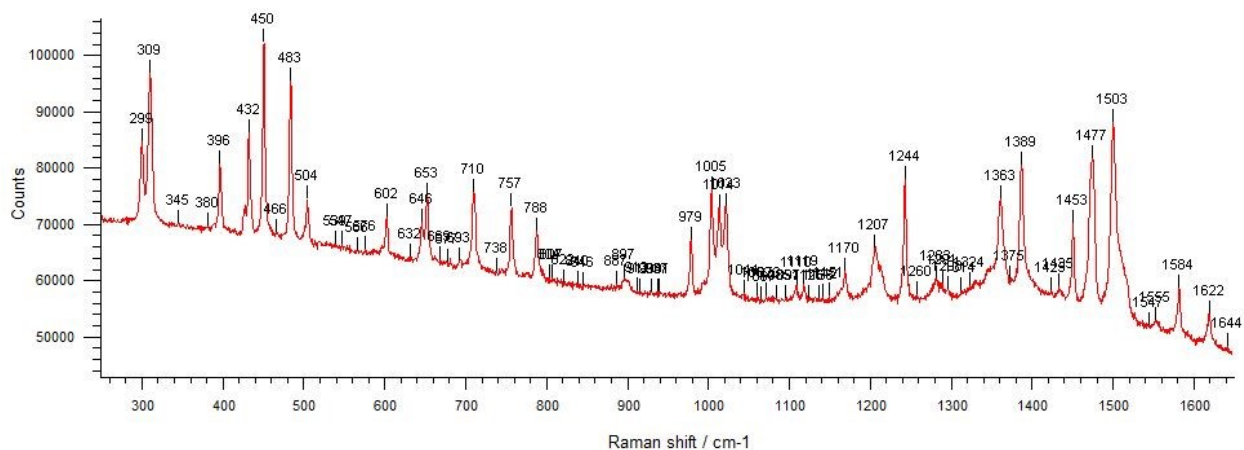
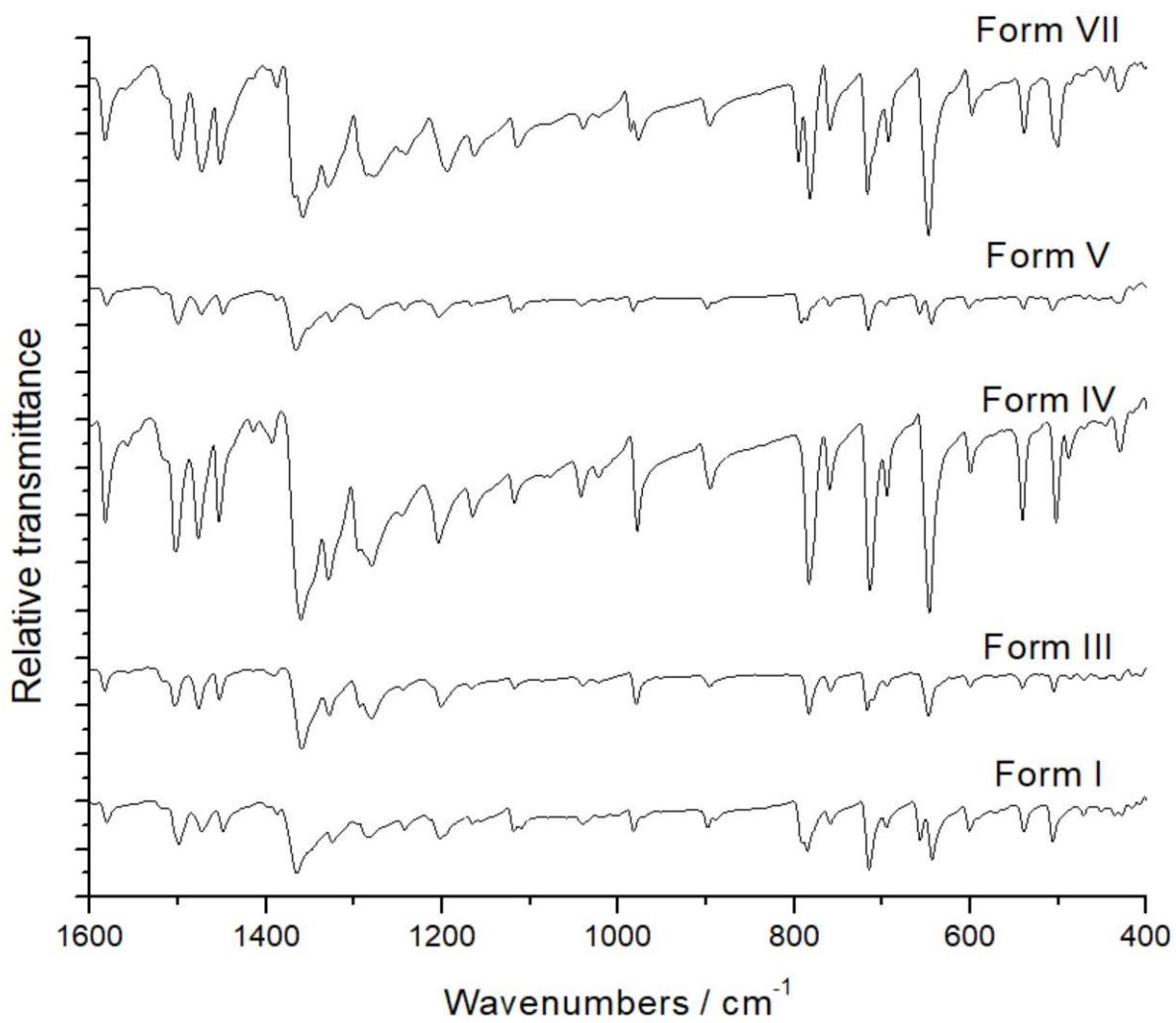


Figure S30. Raman spectrum of Form VII.

## IX. IR Spectra of Selected Polymorphs of ATPH



**Figure S31.** IR spectra of selected polymorphs of ATPH.

## X. Polymorphic Screening of ATPH

**Table S4.** Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in Various Solvents to Evaporate at 25 °C.

| Solvent                         | Primary Form Obtained |
|---------------------------------|-----------------------|
| Acetone                         | Form III              |
| DMF                             | Form V                |
| MeCN                            | Form V                |
| EtOAc                           | Form IV               |
| DMSO                            | Form IV               |
| THF                             | Form III              |
| Dioxane                         | Form V                |
| CHCl <sub>3</sub>               | Form V                |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Form V                |
| Toluene                         | Form V                |
| Isopropanol                     | Form V                |
| EtOH                            | Form V                |
| MeOH                            | Form III              |
| 2-Butanone                      | Form V                |

**Table S5.** Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in 1:1 Mixtures of Various Solvents to Evaporate at 25 °C

| Solvent (1:1) | CHCl <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Toluene  | Isopropanol | EtOH    | MeOH    |
|---------------|-------------------|---------------------------------|----------|-------------|---------|---------|
| Acetone       | Form IV           | Form VII                        | Form IV  | Form III    | Form V  | Form V  |
| DMF           | Form V            | Form V                          | Form V   | Form V      | Form V  | Form V  |
| MeCN          | Form V            | Form V                          | Form III | Form V      | Form V  | Form V  |
| EtOAc         | Form IV           | Form V                          | Form III | Form III    | No data | No data |
| THF           | Form V            | Form V                          | Form III | Form V      | Form V  | Form V  |
| Dioxane       | Form V            | Form V                          | Form V   | Form IV     | Form IV | Form V  |

**Table S6.** Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in Various Solvents to Evaporate at 50 °C.

| Solvent     | Primary Form Obtained |
|-------------|-----------------------|
| Acetone     | Form VII              |
| DMF         | Form IV               |
| MeCN        | Form V                |
| EtOAc       | Form IV               |
| DMSO        | Form V                |
| THF         | Form V                |
| Dioxane     | Form V                |
| Toluene     | Form V                |
| Isopropanol | Form IV               |
| EtOH        | Form VII              |
| 2-Butanone  | Form V                |

**Table S7.** Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Solutions in 1:1 Mixtures of Various Solvents to Evaporate at 50 °C.

| Solvent (1:1) | Toluene           | MeCN     | EtOAc    |
|---------------|-------------------|----------|----------|
| Dioxane       | Form III/Form VII | Form IV  | No Data  |
| EtOH          | Form IV           | Form IV  | No Data  |
| 2-Butanone    | Form VII          | Form IV  | Form VII |
| DMF           | Form VII          | Form VII | Form IV  |

**Table S8.** Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Hot Concentrated Solutions to Cool to 25 °C.

| Solvent                         | Form    |
|---------------------------------|---------|
| Acetone                         | Form V  |
| DMF                             | Form IV |
| MeCN                            | Form IV |
| EtOAc                           | No data |
| DMSO                            | Form IV |
| THF                             | Form V  |
| Dioxane                         | No data |
| CHCl <sub>3</sub>               | Form V  |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Form V  |
| Toluene                         | Form I  |
| Isopropanol                     | Form I  |
| EtOH                            | Form I  |
| 2-Butanone                      | Form V  |

**Table S9.** Primary Forms of ATPH Obtained by Allowing Hot Concentrated Solutions to Cool to 4 °C.

| Solvent                         | Form     |
|---------------------------------|----------|
| Acetone                         | Form V   |
| DMF                             | Form V   |
| MeCN                            | Form V   |
| EtOAc                           | Form V   |
| DMSO                            | No data  |
| THF                             | Form V   |
| Dioxane                         | Form V   |
| CHCl <sub>3</sub>               | No data  |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Form IV  |
| Toluene                         | Form VII |
| Isopropanol                     | Form IV  |
| EtOH                            | Form I   |
| 2-Butanone                      | Form V   |

## XI. DSC Data for Selected Polymorphs of ATPH

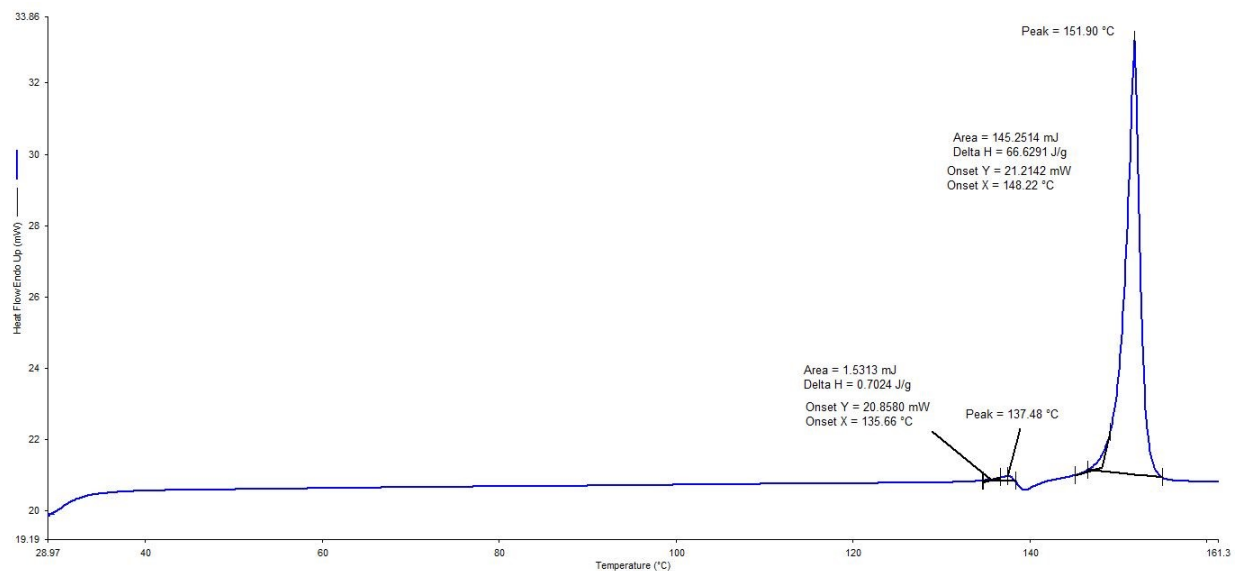


Figure S32. DSC data for Form I.

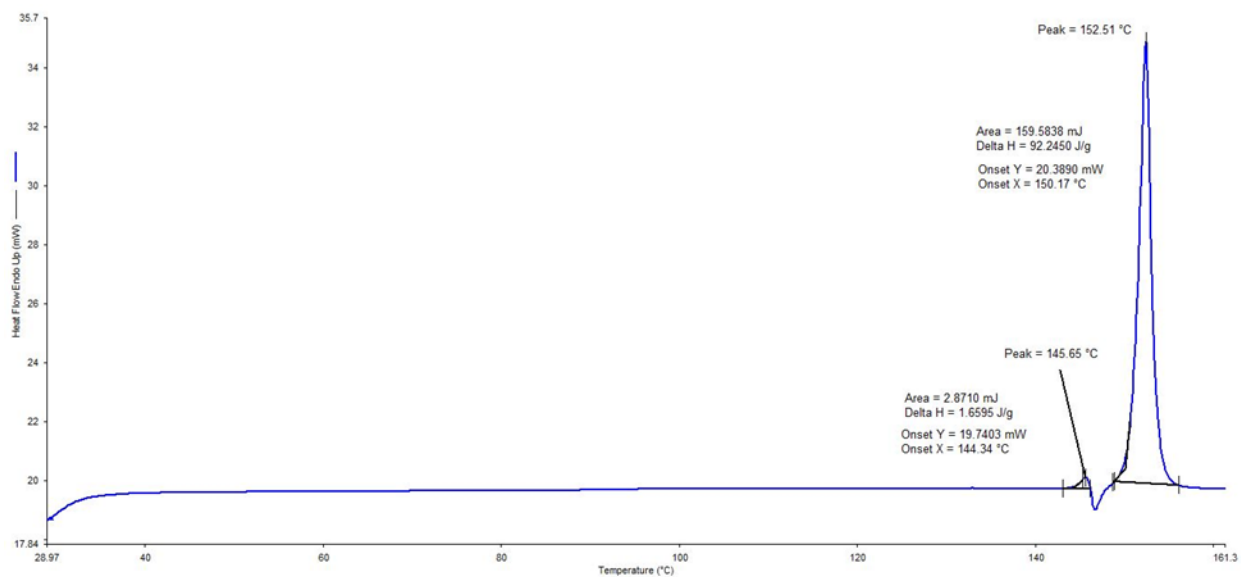
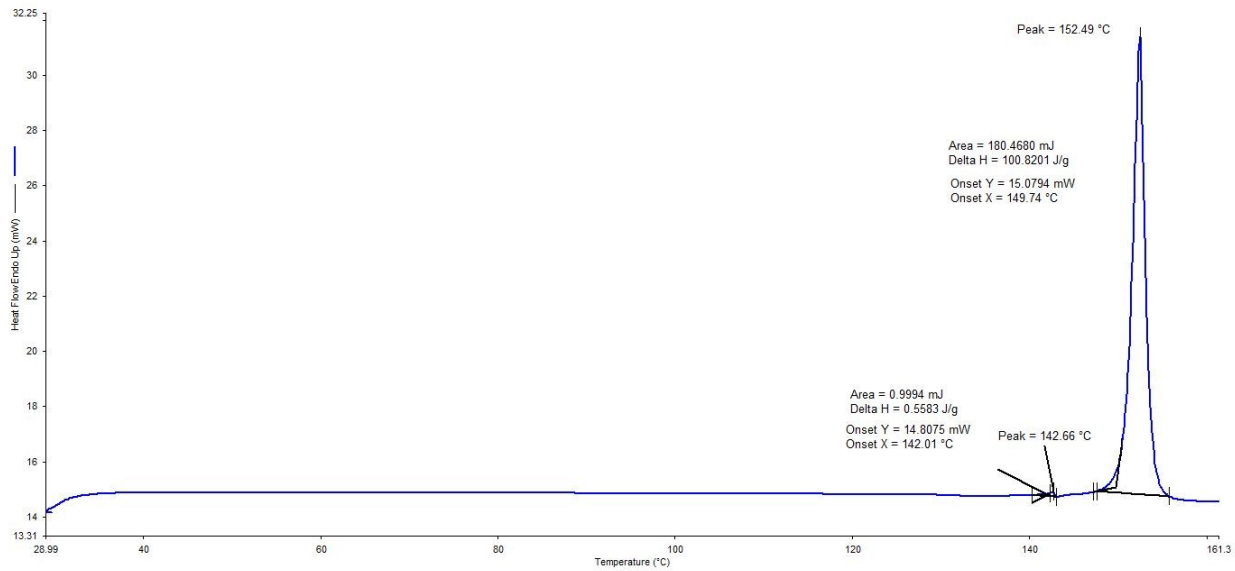
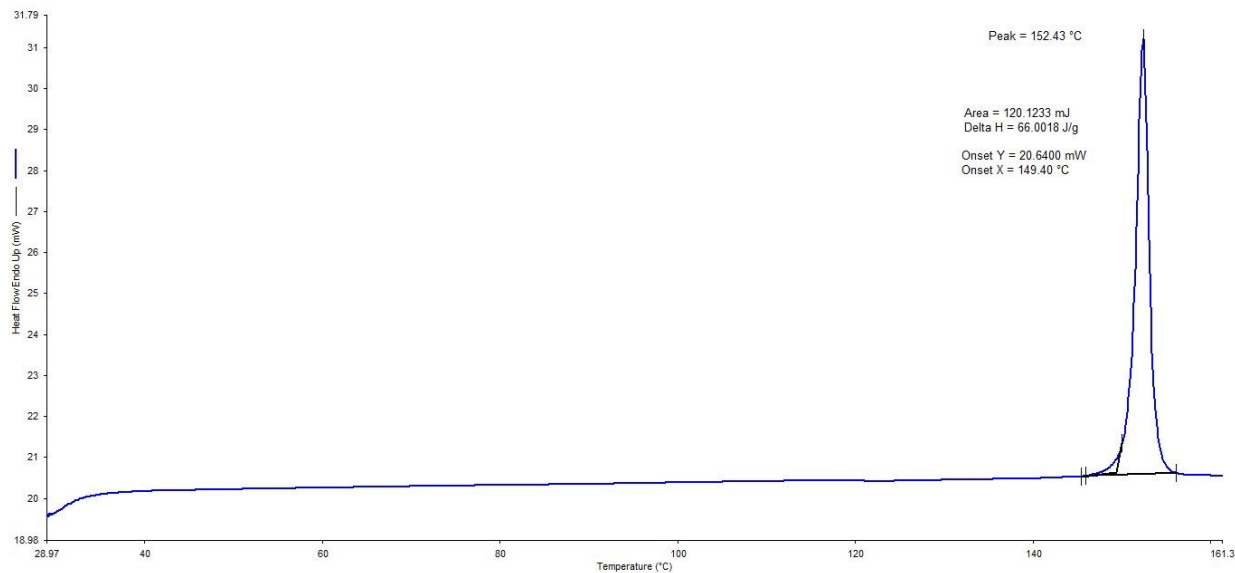


Figure S33. DSC data for Form III.

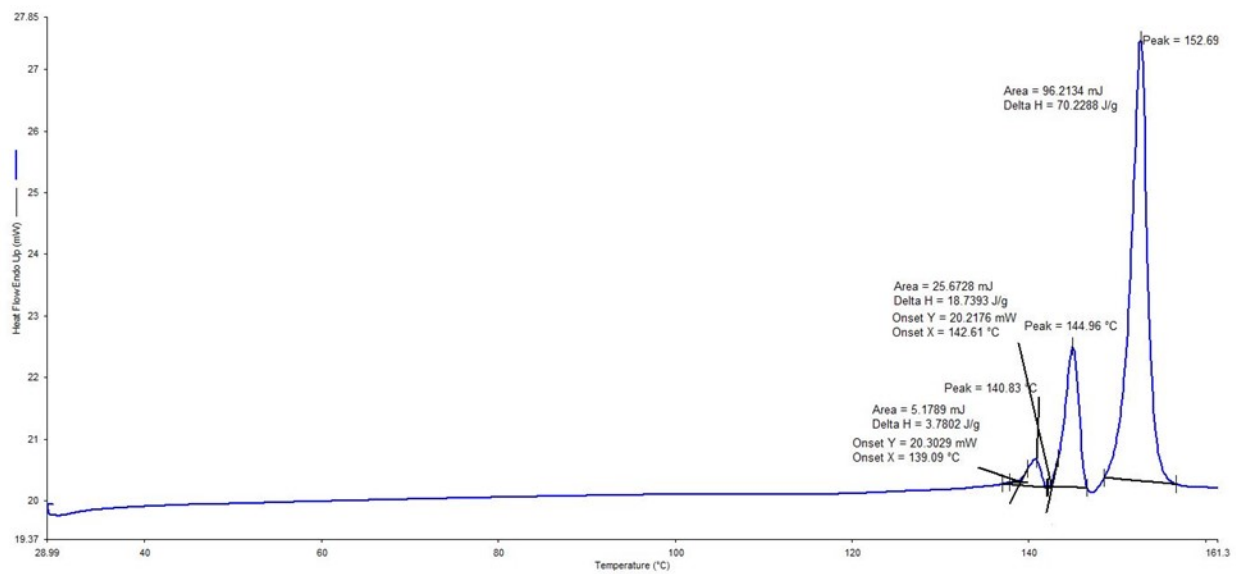




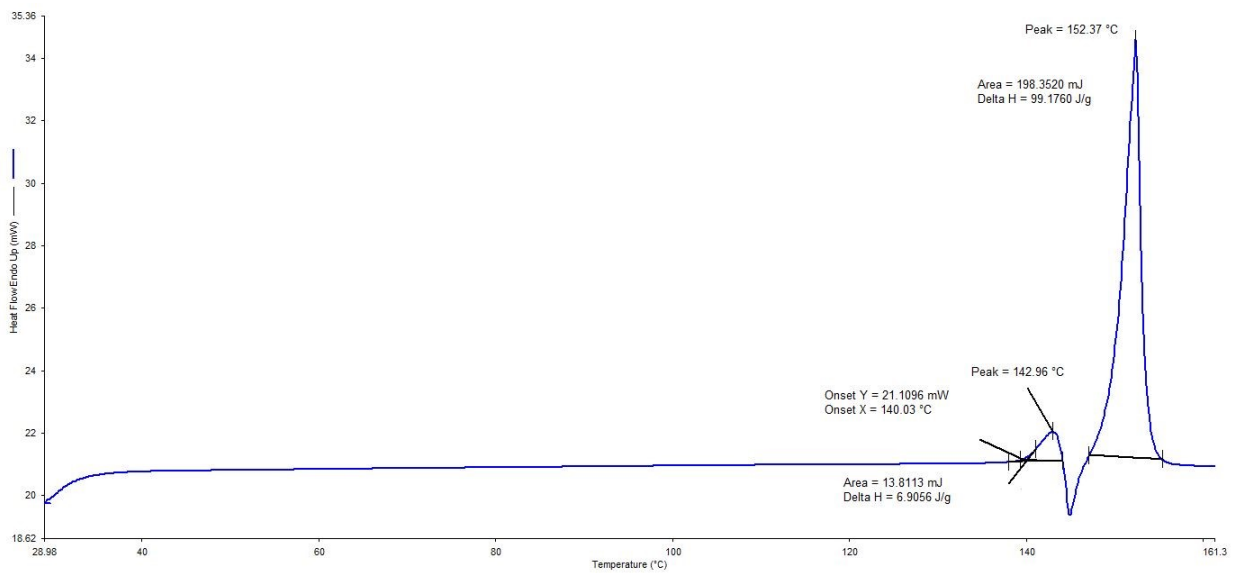
**Figure S34.** DSC data for Form IV.



**Figure S35.** DSC data for Form V.



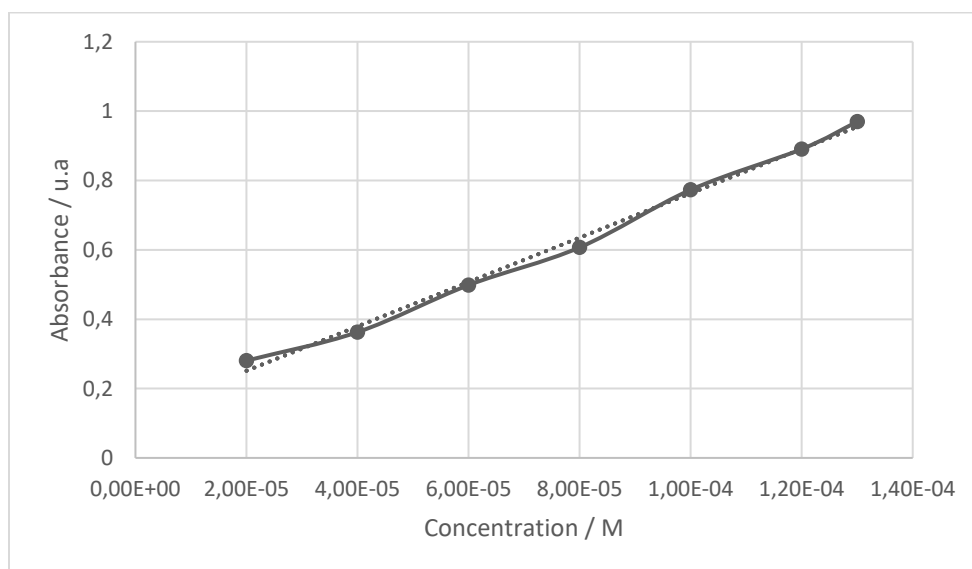
**Figure S36.** DSC data for Form VI.



**Figure S37.** DSC data for Form VII.

## XII. Solubility of Selected Polymorphs of ATPH

Phase-pure samples (10 mg) of Forms I and V were suspended in isopropanol (1.0 mL), and the slurries were stirred vigorously at 25 °C for 5 days and were then filtered. Samples were analyzed in triplicate by UV-vis absorption at  $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ nm}$  by taking aliquots of the filtrates (0.050 mL) and diluting them with isopropanol (5.0 mL). Remaining amounts of the filtrates (0.30 mL aliquots) were set aside and evaporated to allow the weight of dissolved ATPH to be measured directly. The calibration curve used to determine concentrations as a function of absorbance is shown in Figure S38, and Table S10 summarizes the results of the measurements of solubility, which were carried out in duplicate.



**Figure S38.** Beer-Lambert calibration curve for measuring the solubility of ATPH in isopropanol at 25 °C using absorption at  $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ nm}$  ( $y = 6397x + 0.1234$ ;  $R^2 = 0.9944$ ).

**Table S10.** Solubility of Forms I and V of ATPH in Isopropanol at 25 °C as Determined by UV-vis Absorption and Gravimetric Analysis.

|  | Form I | Form V |
|--|--------|--------|
| Average concentration (M) by UV-vis method | 0.0066 | 0.0048 |
| Average mass (g) by gravimetric method     | 0.0016 | 0.0013 |

### XIII. Références

- 1- Bruker *APEX3, SAINT & SADABS*. **2019**, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 2- Sheldrick, G. M. Phase Annealing in *SHELX-90*: Direct Methods for Larger Structures. *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467–473.
- 3- Sheldrick, G. M. *SHELXT* - Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr.* **2015**, *A71*, 3–8.
- 4- Sheldrick, G. M. A Short History of *SHELX*. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122.
- 5- Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3–8.
- 6- Sheldrick, G. M. *CELL\_NOW*. **2008**, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 7- Britten J.; Guan W. *MAX3D*, A Program for the Visualization of Reciprocal Space. *IUCr Commission on Crystallographic Computing Newsletter* **2007**, *8*, 96–108.
- 8- Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- 9- Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- 10- Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- 11- Hariharan, P. C.; Pople, J. A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- 12- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H.

P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16, Rev. C.01*. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2016.

- 13- Fukui, K. The Path of Chemical Reactions — The IRC Approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- 14- Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. Finding Minima, Transition States, and Following Reaction Pathways on Ab Initio Potential Energy Surfaces. In *Theory and Applications of Computational Chemistry*; Dykstra, C. E., Frenking, G., Kim, K. S., Scuseria, G. E., Eds.; Elsevier, 2005; pp 195–249.
- 15- McQuarrie, D. A. *Statistical Mechanics*. University Science Books, 2000; Chapters 2–3.
- 16- Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

- 17- Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A., Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- 18- McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. I. Second Row Atoms,  $Z = 11–18$ . *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–5648.
- 19- Stone, A. J.; Alderton, M. Distributed Multipole Analysis. Methods and Applications. *Mol. Phys.* **2002**, *100*, 221–233.
- 20- Stone, A. J. *Distributed Multipole Analysis of Gaussian Wavefunctions* (GDMA), Version 2.2.02.
- 21- Williams, D. E. Improved Intermolecular Force Field for Molecules Containing H, C, N, and O Atoms, with Application to Nucleoside and Peptide Crystals. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1154–1166.
- 22- PMIN is available at <https://sourceforge.net/projects/molpak/>.
- 23- 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.
- 24- Cooper, T. G.; Hejczyk, K. E.; Jones, W.; Day, G. M. Molecular Polarization Effects on the Relative Energies of the Real and Putative Crystal Structures of Valine. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1795–1805.
- 25- Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures.* *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453–457.