

# 色変化を伴うピペミド酸の脱水・水和転移挙動の粉末 X 線解析による解明

## Color Switching Dehydration / Hydration Processes of Pipemidic Acid Investigated by Powder Diffraction Analysis

佐近彩、藤井孝太郎、関根あき子、植草秀裕(東工大院理工)

医薬品原薬などの分子性有機結晶は、周囲の温度・湿度環境に応じて構造転移を示し、多様な水和物結晶・無水和物結晶相を持つ。またこれらは同一化合物でありながら、色や吸湿性、溶解度などの重要な物性変化を伴うため、各相の構造や転移メカニズムを明らかにすることは重要である。転移過程では単結晶が崩壊し粉末結晶となることが多いため、近年発展した粉末未知結晶構造解析法により構造を明らかにすることが有力な手法となる。

医薬品原薬ピペミド酸(PIPA)三水合物結晶(無色)は、加熱により無水和物結晶 A 相(薄黄色)、無水和物結晶 B 相(橙黄色)へと転移する。これらは、水蒸気(湿度)により無色の三水合物結晶に戻るため、脱水・水和による可逆な色変化という興味深い現象が観測された。無水和物 A 相、B 相は脱水転移による粉末結晶でしか得られないため、PF BL-4B2 の検出器多連装型粉末回折計により高分解能粉末 X 線回折データを測定し、実空間法による未知結晶構造解析を行なって転移メカニズムを解明した。

無水和物 A 相は三水合物結晶からの水分子が脱離し、その空間を埋めるような PIPA 分子のわずかな並進から形成される。一方、無水和物 B 相は分子配向の反転を伴う大きな構造変化により転移している。また各相における PIPA の分子構造を比較すると、三水合物ではカルボキシル基の  $H^+$  が末端の N 原子に移動した双性イオンであるのに対し、無水和物 A 相、B 相中では、ともに  $H^+$  が移動していない非イオン性分子であり、分子内に水素結合を持っている。この水素結合により、無水和物 A 相、B 相中ではカルボキシル基と芳香環がほぼ平面をなし、 $\pi$  共役系が広がることで、三水合物結晶より UV/Vis スペクトルの吸収波長が長波長シフトすると考えられる。

