

水溶液中における 1-モノラウリンの溶解度と加水分解速度¹⁾

中垣正幸, 舟崎紀昭

京都大学薬学部²⁾

Solubility and Hydrolysis Rate of 1-Monolaurin in Aqueous Solutions¹⁾

MASAYUKI NAKAGAKI and NORIAKI FUNASAKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University²⁾

(Received June 9, 1970)

Solubility and hydrolysis rate of 1-monolaurin in aqueous solutions were measured at 25°, 29.5°, and 35°. The concentration of 1-monolaurin was determined by colorimetry of glycerol formed from hydrolysed 1-monolaurin. Hydrolysis progressed very slowly and reversibly, until water was saturated with lauric acid. As a result of calculation from the temperature dependence of solubility, rate constants of forward and backward reactions, and equilibrium constant of hydrolysis, it has been found that heat of solution is $\Delta H_s = 4.04$ kcal/mole, activation energies of forward and backward reactions are $E_a = 14.7$ and $E'_a = 10.6$ kcal/mole, respectively, and enthalpy change of hydrolysis is $\Delta H = 4.1$ kcal/mole.

1-モノラウリンのように極めて水に溶けにくい物質の正確な溶解度はあまり知られていない。たとえば、高級脂肪酸の水に対する溶解度は測定者あるいは測定方法によって著しく異っている。³⁻⁵⁾

モノラウリンと同じくエステル結合をもった物質の水溶液中における加水分解については、乳糖モノラウリン酸エステルのような水によく溶ける物質の加水分解速度はかなりくわしく研究されている⁶⁾が、モノラウリンのように水に難溶性のモノグリセリドについては、水中における加水分解速度の研究は行なわれておらず、たとえばモノステアリンについて、アセトンと塩酸水溶液との混合溶媒中での加水分解速度しか知られていない。⁷⁾

そこで、われわれは水に難溶性の1-モノラウリンの水に対する溶解度および水溶液中における加水分解速度を求めた。

結 果

1. 1-モノラウリンの加水分解

モノラウリンは水中で加水分解する可能性があるので十分多量のモノラウリン結晶を 23° の水にけんだくさせ、10日後東洋濾紙 No. 2 で濾過した濾液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム溶液の赤外線吸収スペクトル

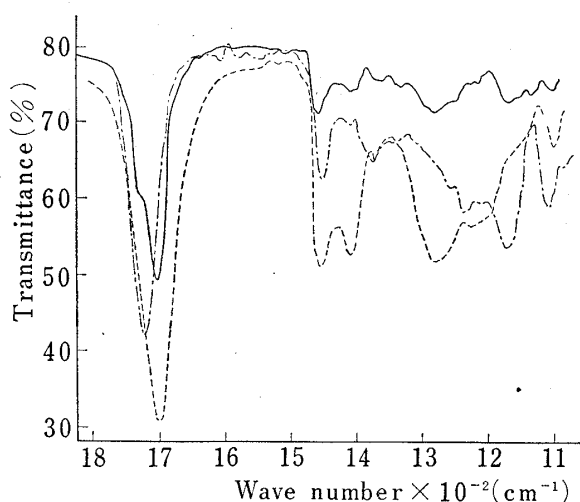


Fig. 1. Infrared Spectra

—: material extracted by chloroform
- - -: lauric acid
- · - ·: 1-monolaurin

1) 第24回日本薬学大会で発表, 京都, 1967年4月.

2) Location: Sakyo-ku, Kyoto.

3) A.W. Ralston, C.W. Hoerr, *J. Org. Chem.*, **7**, 546 (1942).

4) D.N. Eggenber, F.K. Broome, A.W. Ralston, H.J. Harwood, *J. Org. Chem.*, **14**, 1108 (1949).

5) I.D. Robb, *Australian J. Chem.*, **19**, 2281 (1966).

6) R.A. Anderson, A.E. Polack, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 249 (1968).

7) N.A. Armstrong, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **19**, 707 (1968).

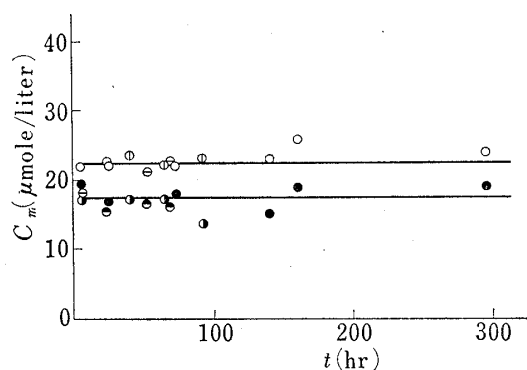


Fig. 2. 1-Monolaurin Concentration-Time Curves at 25°

A soln. ○: 50 mg, ○: 100 mg, ⊙: 200 mg
B soln. ●: 50 mg, ●: 100 mg, ⊙: 200 mg

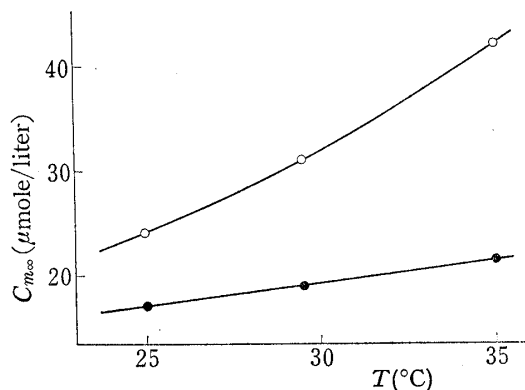


Fig. 3. Equilibrium Concentration of 1-Monolaurin at Various Temperature

○: A soln. ●: B soln.

を測定した結果が Fig. 1 の実線で示されている。比較のため、純粋のラウリン酸のクロロホルム溶液を点線で、また純粋の 1-モノラウリンのクロロホルム溶液を鎖線で示してある。クロロホルム抽出物のカルボニル基の伸縮振動は、 1724 cm^{-1} (モノラウリン) と 1703 cm^{-1} (ラウリン酸) の 2 本に分かれている。すなわち、モノラウリン水溶液には加水分解によってラウリン酸が生成していることが証明された。

またモノラウリンの加水分解反応が、溶液中ばかりでなく、固体表面で起っている可能性もあるので、汙過して得た残渣のクロロホルム溶液の赤外線吸収スペクトルも測定した。その結果は、モノラウリンと全く一致した。したがって、固体表面では加水分解反応は起っていないと考えられる。

2. 1-モノラウリンの溶解速度および溶解度の温度変化

上述のようにモノラウリンはラウリン酸とグリセリンに加水分解することが証明されたので、各成分を別々に測定する必要がある。高級脂肪酸の溶解度決定に利用されている伝導度滴定法、表面張力を利用する方法およびエステル比色分析法⁸⁾を試みたが、いずれも再現性に信頼がおけなかった。結局分析しようとする溶液をエーテルで抽出し、エーテル層からエーテルを蒸発させた後水酸化カリウムで加水分解して生成したグリセリン量を Hanahan 法⁹⁾によって比色定量し、これから原液中のモノラウリン濃度 C_m を求めた。

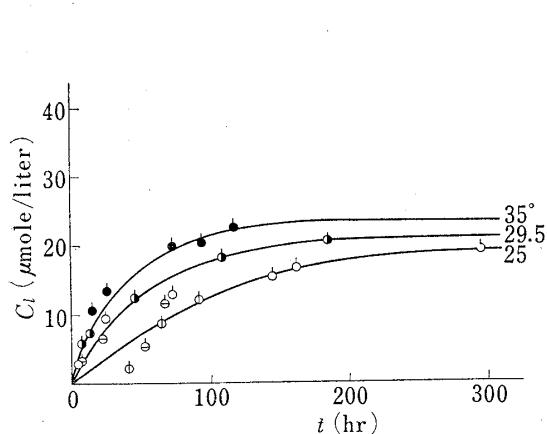


Fig. 4. Lauric Acid Concentration-Time Curves at Various Temperature

○: 100 mg ○: 50 mg ⊙: 200 mg (25°)
●: 100 mg (29.5°) ●: 100 mg (35°)

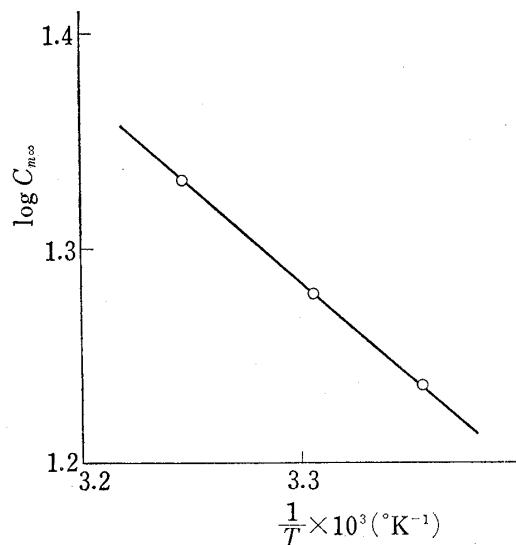


Fig. 5. Relation of $\log C_{m\infty}$ and $1/T$

8) 化学の領域増刊45号“光電比色法各論4,”南江堂 1962, p. 55.

9) 化学の領域増刊45号“光電比色法各論4,”南江堂 1962, p. 30.

50 mg, 100 mg および 200 mg の 1-モノラウリンをそれぞれ 25° 1 liter の水にけんだくして、一定速度でしんとく後、沝紙による沝液（以下 A 液と呼ぶ）とその沝液をさらにメンブランフィルターで沝過した液（以下 B 液と呼ぶ）のモノラウリン濃度 C_m の時間変化を Fig. 2 に示す。Fig. 2 によれば、モノラウリン濃度 C_m はけんだくしたモノラウリン量にかかわらず、ほぼ 4 時間以内に飽和に達し、A 液についても B 液についてもそれぞれ一定になる。なお A 液と B 液の C_m の差は微粒子の量と考えられる。

29.5° および 35° についても同様にモノラウリンの溶解速度を求めたが、Fig. 2 と同様の傾向を示したので、飽和値 $C_{m\infty}$ の温度変化を Fig. 3 に示す。温度が高くなるほど微粒子の濃度も高くなることから、

3. ラウリン酸の生成速度

モノラウリンは加水分解してラウリン酸とグリセリンを生ずる。先にモノラウリンの溶解速度を測定する時にエーテル抽出してエーテル層からモノラウリン濃度を求めたが、水層からグリセリン濃度 C_g を Hanahan 法⁹⁾によって測定することができる。なおモノラウリン 1 モルが加水分解して、ラウリン酸とグリセリンが各 1 モル生成するのでラウリン酸のモル濃度 C_l はグリセリンのモル濃度 C_g に等しいとした。このようにして加水分解して生じたグリセリンおよびラウリン酸の濃度は A 液も B 液もほぼ一致するので、両者の平均値を Fig. 4 に示す。300 時間後にはほぼ一定値となることより、モノラウリンの加水分解反応は遅い可逆反応であることが結論できる。

考 察

1. 1-モノラウリンの溶解度の温度変化

Fig. 3 の黒丸は 1-モノラウリンの溶解度とみなされるが、 10^{-5} mole/liter という希薄溶液では活動度係数は 1 と仮定できるから、

$$\frac{d \log C_{m\infty}}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = -\frac{\Delta H_s}{2.303R} \quad (1)$$

によって溶解度の温度変化を表わすことができる。¹⁰⁾ $\log C_{m\infty}$ と $1/T$ の関係を示すと、Fig. 5 のように直線関係となり、その傾斜から (1) 式によって溶解熱 ΔH_s は 4.04 kcal/mole と求まる。

2. ラウリン酸の溶解度

Fig. 4 に示したようにモノラウリンの加水分解によって生じたラウリン酸の濃度 C_l は長時間後に一定値に達するのであるから、その値 $C_{l\infty}$ はラウリン酸の溶解度に等しいのではないかと予想される。

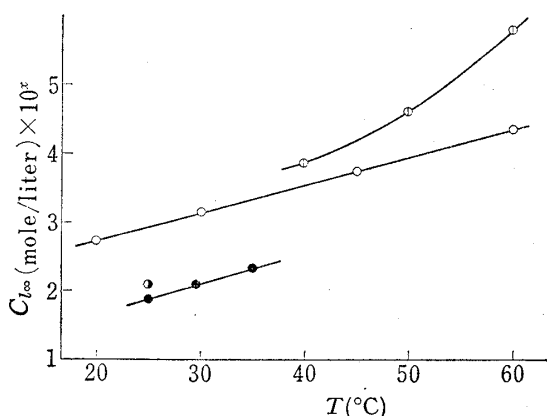


Fig. 6. Solubility of Lauric Acid and $C_{l\infty}$ at Various Temperature

●: this work ($x=5$) ●: Robb's ($x=5$)
○: Ralston's ($x=4$) ○: Eggenberger's ($x=5$)

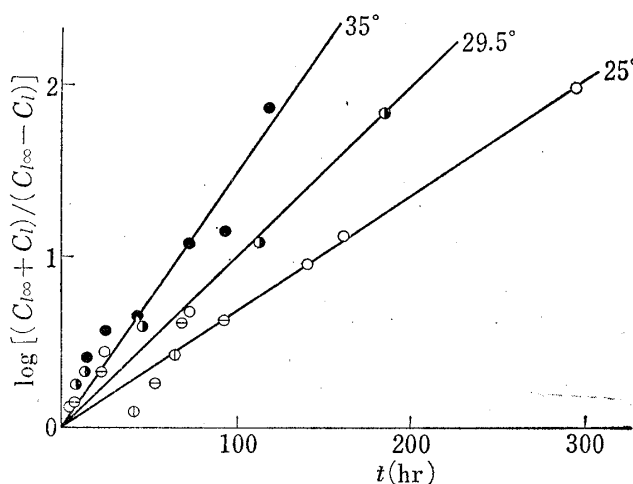


Fig. 7. Relation of $\log [(C_{l\infty} + C_l)/(C_{l\infty} - C_l)]$ and Time at Various Temperature

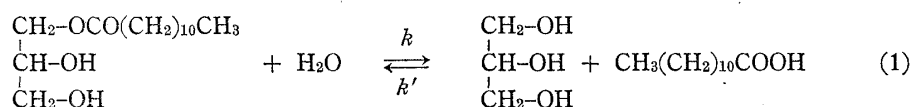
○: 100 mg ○: 50 mg ○: 200 mg (25°)
●: 100 mg (29.5°) ●: 100 mg (35°)

10) K.S. Pitzer, L. Brewer, "Thermodynamics," 2nd ed. McGraw-Hill, 1961, p. 228.

ラウリン酸の溶解度の測定値は Fig. 6 に示すように、研究者によって一致していない。白丸の Ralston らの研究³⁾では溶解度が 10^{-4} のけたであり、他の研究者の値が 10^{-5} のけたであるのにくらべて、1 けた大きく明らかに正しくない。彼とその共同研究者である Eggenberger⁴⁾ が伝導度滴定によって追試した結果、①印のようにオーダーは 10^{-5} となった。●印は最近 Robb⁵⁾ が単分子膜法によって決定した溶解度であるが、ラウリン酸の電離定数および脂肪酸鎖長による溶解度の変化をうまく説明することができることから、かなり正しいと思われるものである。●印はわれわれの $C_{l\infty}$ の値を示し、これは Robb のラウリン酸の溶解度に近いので、モノラウリンの加水分解はほぼラウリン酸の溶解度まで進むと考えられる。

3. ラウリン酸の生成速度

Fig. 4 に示したラウリン酸の生成速度を理論的に考察する。



のようにモノラウリンの加水分解反応速度定数を k とし、逆反応の速度定数を k' とし、かつ C_g と C_l が等しいことを用いれば、

$$\frac{dC_l}{dt} = kC_m - k'C_lC_g = kC_m - k'C_l^2 \quad (2)$$

が成立する。Fig. 2 に示したように C_m はきわめて短時間のうちにほぼ飽和しているから、 C_m は一定値 $C_{m\infty}$ に等しいと近似できると仮定して (2) 式を積分すると

$$\frac{1}{2\sqrt{C_{m\infty}k/k'}} \ln \frac{\sqrt{C_{m\infty}k/k'} + C_l}{\sqrt{C_{m\infty}k/k'} - C_l} = k't \quad (3)$$

が得られる。一方、反応 (I) の平衡定数を K とすると、 $C_{l\infty} = C_{g\infty}$ を用い、

$$K = \frac{C_{l\infty} \times C_{g\infty}}{C_{m\infty}} = \frac{C_{l\infty}^2}{C_{m\infty}} = \frac{k}{k'} \quad (4)$$

であるから、

$$\sqrt{\frac{C_{m\infty}k}{k'}} = C_{l\infty} \quad (5)$$

となる。これを (3) 式に用いれば、

$$\log \frac{C_{l\infty} + C_l}{C_{l\infty} - C_l} = \frac{2}{2.303} C_{l\infty} k' t \quad (6)$$

を得る。Fig. 4 の実験値を図示し直して、 $\log [(C_{l\infty} + C_l)/(C_{l\infty} - C_l)]$ と t との関係に書けば、Fig. 7 のように比例関係が得られるので、これらの直線のこう配から (6) 式より k' を得、さらに $C_{m\infty}$ として Fig. 3 の黒丸(メンブランフィルターによる滲液)の値を用いて、(4) 式より k および K を計算することができる。得られた値を Table I にまとめている。

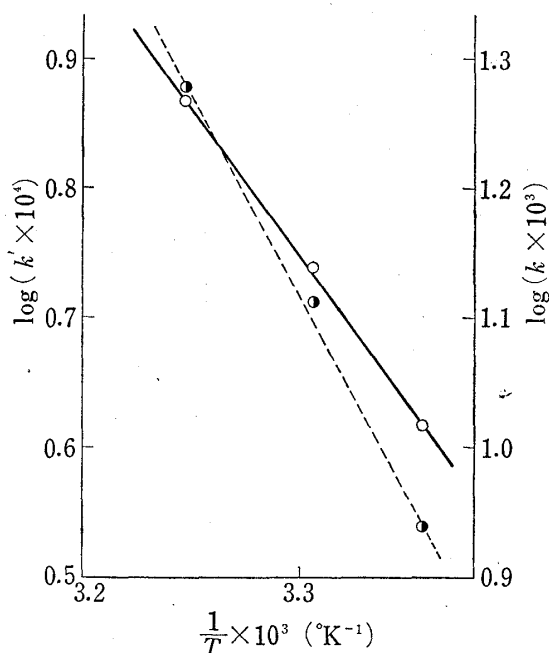
TABLE I. Values of $C_{l\infty}$, $C_{m\infty}$, k' , k and K

$T(^{\circ}\text{C})$	$C_{l\infty} \left(\frac{\mu\text{mole}}{l} \right)$	$C_{m\infty} \left(\frac{\mu\text{mole}}{l} \right)$	$k' \left(\frac{l}{\text{hr} \cdot \mu\text{mole}} \right)$	$k \text{ (hr}^{-1}\text{)}$	$K \left(\frac{\mu\text{mole}}{l} \right)$
25.0	19.0	17.2	4.12×10^{-4}	8.65×10^{-3}	21.0
29.5	21.0	19.0	5.48×10^{-4}	12.73×10^{-3}	23.2
35.0	23.5	21.5	7.35×10^{-4}	18.87×10^{-3}	25.7

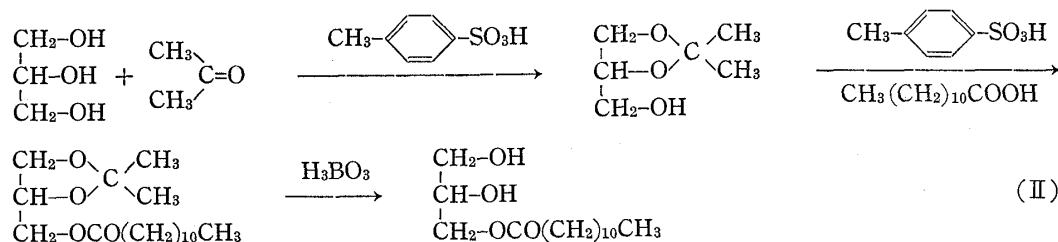
反応速度定数の温度依存性は Arrhenius の式

$$\log k = -\frac{E_a}{2.303 RT} + \log A \quad (7)$$

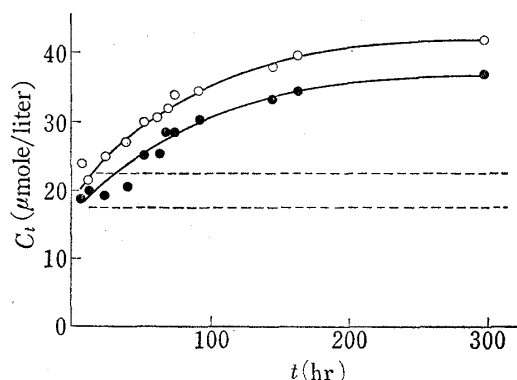
$$\log k' = -\frac{E_a'}{2.303 RT} + \log A' \quad (8)$$

Fig. 8. Relation of $\log k$ and $\log k'$ with $1/T$

—○—: $\log k'$ —●—: $\log k$



グリセリン 100 g, アセトン 150 ml, ベンゼン 200 ml および触媒として *p*-トルエンスルホン酸 3 g をマイヤーフラスコにとり, 攪拌しながら還流する. 反応によって生成した水はマイヤーフラスコ上に付けたソックスレー抽出器中の円筒濾紙に充填してある無水硫酸マグネシウムに吸収させる. 5 時間反応後, 3 g の無水の酢酸ナトリウムで触媒を中和し, 減圧蒸留した後イソプロピルデングリセリンを得る. 0.14 モルのラウリン酸と 0.44 モルのイソプロピルデングリセリンおよび 0.02 モルの *p*-トルエンスルホン酸を 300 ml のベンゼンに溶かし, 攪拌しながら 7 hr 還流する. 反応によって生じた水はイソプロピルデングリセリンを合成した時と同様に吸収する. 反応液は無水の酢酸ナトリウムで中和し, 分液ロートに混合物を移し, 水で十分洗う. 減圧蒸留によってベンゼンを除く. 得られたイソプロピルデングリセリンを 250 ml の 2-メトキシエタノールに溶かし, 微粒子状のホウ酸 60 g とともに沸とうする水浴上で 30—40 min 加熱する. 反応混合物をエーテルで抽出後水洗し, エーテルから再結晶する. 1-モノラウリンの純度は過ヨウ素酸分析法¹³⁾によって定めた. すなわち, 試料をクロロホルム-酢酸混合溶媒に溶かし, 過ヨウ素酸試薬で酸化し, ヨウ化カリウムでヨードを遊離させた後, チオ硫酸ナトリウムで滴定する. 同様に操作した空試験において消費したチオ硫酸ナトリウム量との差から, 1-モノラウリンの含量を求めた. この方法によって 98 % 以上の純度の 1-モノラウリンを得たことを確認した. なお過塩素

Fig. 9. Time Change of C_t at 25°C

○: A soln. ●: B soln.
-----: $C_{m\infty}$ from Fig. 2

11) L. Hartman, *Chem. Ind. (London)*, 1960, 711.12) J.A. Anfinsen, E.G. Perkins, *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, 41, 779 (1964).

13) 津田滋, “モノグリセリド,” 棋書店, 1958, p. 53.

酸による全モノラウリンの定量¹³⁾の結果、全モノラウリン含量はほぼ 100 % であった。したがって、約 2 % の 2-モノラウリンが含まれている。純度の低い時はエーテルあるいはアセトンで再結晶をくりかえした。

2. 溶液調製と濃度決定 (A) 一定温度で一定量のモノラウリンを懸濁させ、ある時間一定速度で振盪後、東洋汙紙 No. 2 で汙過した液。(B) A 液をメンブランフィルター 50 (平均孔径 300 m μ) によって汙過した液。ただしメンブランフィルター中に Hanahan 法⁹⁾によって発色する水可溶分があるので、あらかじめメンブランフィルターを十分水洗しておく。濃度は水酸化カリウムで加水分解して生成するグリセリンを Hanahan 法⁹⁾によって定量して求めた。すなわち、加水分解液に硫酸を加えて酸性とし、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、クロモトロブ酸試薬および尿素の順に加え、570 m μ で比色定量する。標準試薬として、ヘキサメチレンテトラミンを用いて検量線を作製した。

3. 赤外線吸収スペクトルの測定 十分多量の 1-モノラウリンを 23° の水に 10 日間けんだくさせた後、東洋汙紙 No. 2 で汙過した溶液をクロロホルムで抽出し、濃縮後日立赤外分光光度計によって赤外線吸収スペクトルを測定した。

4. 1-モノラウリンおよびグリセリン濃度の決定の信頼性 分析精度を確めるためにエーテル抽出せずに A 液と B 液をそのまま水酸化カリウムで加水分解することによって全濃度 C_t を求めた結果が Fig. 9 に示してある。点線は Fig. 2 の C_m を比較のために書いてある。Fig. 2 の C_m と Fig. 4 の C_t との和と Fig. 9 の C_t を比較すると約 $\pm 5\%$ 以内で一致する。

謝辞 ラウリン酸を供与された日本油脂株式会社油脂研究所に感謝する。