

明 細 書

発明の名称：

(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの製造方法および感覚刺激組成物

技術分野

[0001] 本発明は、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを含有する冷感剤、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを含有する感覚刺激組成物、および(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの製造方法に関する。さらに、本発明は、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルおよび該感覚刺激組成物を含有する、香料組成物、飲食品、化粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に関する。

背景技術

[0002] 従来、ヒトの皮膚や口腔、鼻、喉に対して爽やかな感覚（清涼感）や冷たい感覚（冷涼感）、即ち冷感効果を与える冷感剤は、歯磨剤、菓子（例えば、チューインガム、キャンディー等）、たばこ、ハップ剤、化粧料などに使用されている。これら清涼感または冷涼感を与えるフレーバー物質として、1-メントール（エルーメントール）が現在広く使用されているが、その冷感効果は持続性に欠け、また、特有の臭気や苦味などを有するため、その使用濃度や用途が限定される、という欠点を有していた。

[0003] 冷感効果を有する化合物として、1-メントール以外にも多数の化合物が提案され、使用されてもいる。従来提案された1-メントール以外の冷感効果を有する化合物を例示すると、例えば、3-置換-p-メンタン（例えば、特許文献1参照）、N-置換-p-メンタン-3-カルボキサミド（例えば、特許文献2参照）、1-メンチルグルコシド（例えば、特許文献3参照）、3-(1-メントキシ)プロパン-1,2-ジオール（例えば、特許文献4参照）、3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチル（例えば、特許文献5参照）、1-アルコキシ-3-(1-メントキシ)プロパン-2-オール（

例えば、特許文献6参照）、3-ヒドロキシメチル-p-メンタンのエステル類（例えば、特許文献7参照）、N-アセチルグリシンメントンメチルエステル（例えば、特許文献8参照）、（-）-イソプレゴール（例えば、特許文献9参照）、（2S）-3-（1-メントキシ）プロパン-1, 2-ジオール（例えば、特許文献10参照）、2-ヒドロキシメチルメントール（例えば、特許文献11参照）などが挙げられる。

[0004] 上記冷感効果を有する化合物の中にはこれをフレーバーなどに用いた場合、たとえばチューインガム、キャンディー等あるいは歯磨剤やマウスウォッシュなどの口腔衛生商品に用いた場合、味覚として強い苦味を感じる 경우가多く、その使用を回避したり使用量を制限したりする必要があった。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：日本国特開昭47-16647号公報
特許文献2：日本国特開昭47-16648号公報
特許文献3：日本国特開昭48-33069号公報
特許文献4：日本国特開昭58-88334号公報
特許文献5：日本国特開昭61-194049号公報
特許文献6：日本国特開平2-290827号公報
特許文献7：日本国特開平5-255186号公報
特許文献8：日本国特開平5-255217号公報
特許文献9：日本国特開平6-65023号公報
特許文献10：日本国特開平7-82200号公報
特許文献11：日本国特開平7-118119号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] したがって、本発明は、好ましくない刺激感、特に苦味などがなく、清涼感や冷涼感の持続性に優れた冷感成分あるいは感覚刺激成分およびその製造

方法を提供する。

[0007] また、本発明は、好ましくない刺激感、特に苦味などがなく、清涼感や冷涼感の持続性に優れた冷感成分あるいは感覚刺激成分を含有する感覚刺激組成物を提供する。

[0008] さらに、本発明は、前記感覚刺激組成物を含有する、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品を提供する。

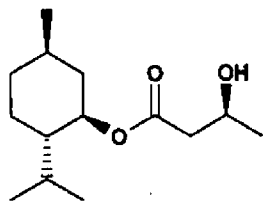
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討したところ、下記式 (I) で表される (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルが、好ましくない刺激感、苦味などを与えず、冷感効果の持続性に優れ、冷感成分さらには感覚刺激成分として有用であること、また、冷感剤として、例えば1-メントールが用いられる場合、1-メントールの有する刺激臭を緩和することができること、さらに本発明の (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルが配合された香料組成物においては、香料組成物の香り立ち、残香性が高められ、該香料組成物を賦香してなる製品類にも高い香質改善効果が付与されることを見出し、これら知見に基づいて本発明を完成したものである。

[0010] すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

[0011] [1] 式 (I) で表される (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを含む冷感剤。

[0012] [化1]



(I)

[0013] [2] (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの3位の水酸基の光学純度が50% e.e. 以上である[1]に記載の冷感剤。

[3] 式 (I) で表される (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチ

ルと、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチル以外の冷感成分および温感成分から構成される群から選ばれる少なくとも1つの成分を含有する感覚刺激組成物。

[4] (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの3位の水酸基の光学純度が50% e.e. 以上である[3]に記載の感覚刺激組成物。

[5] 前記(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチル以外の冷感成分が、メントール、メントン、カンファー、プレゴール、イソプレゴール、シネオール、ハッカオイル、ペパーミントオイル、スペアミントオイル、ユーカリプタスオイル、3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール、N-アルキル-p-メンタン-3-カルボキサミド、3-1-メントキシ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール、p-メンタン-3,8-ジオール、2-1-メントキシエタノール、3-1-メントキシプロパノール、乳酸1-メンチル、メントングリセリンケタール、コハク酸メンチル、グルタル酸メンチル、グルタル酸ジメンチルおよびN-メチル-2,2-イソプロピルメチル-3-メチルブタンアミドから構成される群から選択される少なくとも1種である[3]または[4]に記載の感覚刺激組成物。

[6] 前記温感成分が、バニリルエチルエーテル、バニリルプロピルエーテル、バニリンプロピレングリコールアセタール、エチルバニリンプロピレングリコールアセタール、カプサイシン、ギンゲロール、バニリルブチルエーテル、4-(1-メントキシメチル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3',4'-ジヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(2'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(4'-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3'-メトキシ-4'-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、バニリンアセタール類、トウガラシ油、トウガラシオレオレジン、

ジンジャーオレオレジン、ノニル酸バニリルアミド、ジャンプーオレオレジン、サンショウエキス、サンショールー I、サンショールー II、サンショウアミド、黒胡椒エキス、カビシン、ペペリンおよびスピラントールから構成される群から選択される少なくとも 1 種である[3]または[4]に記載の感覚刺激組成物。

[7] 前記式 (I) で表される (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルを、香料組成物の全重量に対し 0.001 ~ 90 重量%含む香料組成物。

[8] (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルの 3 位の水酸基の光学純度が 50% e. e. 以上である[7]に記載の香料組成物。

[9] 前記式 (I) で表される (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルを製品の全重量に対し 0.0001 ~ 30 重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物及び医薬品から構成される群から選択される製品。

[10] (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルの 3 位の水酸基の光学純度が 50% e. e. 以上である[9]に記載の製品。

[11] [3]または[4]に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し 0.001 ~ 90 重量%含む香料組成物。

[12] [5]に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し 0.001 ~ 90 重量%含む香料組成物。

[13] [6]に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し 0.001 ~ 90 重量%含む香料組成物。

[14] [3]または[4]に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し 0.0001 ~ 30 重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物及び医薬品から構成される群から選択される製品。

[15] [5]に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し 0.0001 ~ 30 重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物および医薬品から構成される群から選択される製品。

[16] [6]に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し0.0001～30重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物および医薬品から構成される群から選択される製品。

[17] 式(II)：

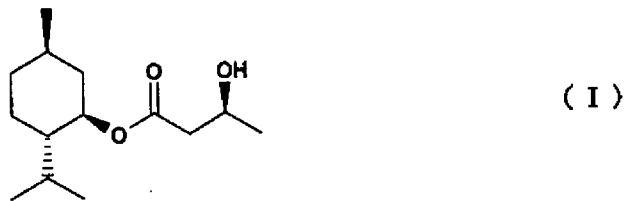
[0014] [化2]



[0015] で表されるアセト酢酸イーメンチルを不斉水素化する工程を含む、式(I)

：

[0016] [化3]



[0017] で表される(3S)-3-ヒドロキシブタン酸イーメンチルの製造方法。

[18] イーメントールとアセト酢酸メチルの混合物を無触媒またはプロトン酸触媒の存在下、無溶媒または炭素数5～8の脂肪族炭化水素中でエステル交換することによりアセト酢酸イーメンチルを合成する工程を含む[17]に記載の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸イーメンチルの製造方法。

[19] 前記式(I)で表される(3S)-3-ヒドロキシブタン酸イーメンチルを、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に添加することにより、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に冷感を与える方法。

[20] (3S)-3-ヒドロキシブタン酸イーメンチルの3位の水酸基の光学純度が50%e.e.以上である[19]に記載の方法。

発明の効果

[0018] 前記式 (I) で表される (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルは、特異臭などがなく、また各種の飲食品、口腔用組成物、香粧品、日用・雑貨品、医薬品などに配合することにより、これらの製品に清涼感や冷涼感等の感覚刺激効果を付与することができ、かつ持続性のある優れた清涼感や冷涼感を付与することができる。さらに、人体に対して好ましくない皮膚刺激感をほとんど生じないという優れた特性を発揮し、また保存中にも着色せず安定性に優れている。

[0019] また、(3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルは、3 位の水酸基の立体を制御しない 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチル（以下ラセミ体 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルと記す）と比べて、これまで不快な味覚として感じられた強い苦味が全く感じられず、これをフレーバーなどに用いた場合、たとえばチューインガム、キャンディー等あるいは歯磨剤やマウスウォッシュなどの口腔衛生商品に用いた場合、その使用を回避したり使用量を制限したりする必要がなくなる。

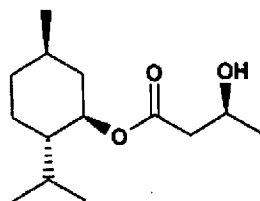
発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

まず、本発明において、(3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルとは、3 位の水酸基の光学純度が 0% e. e. より大きく 100% e. e. 以下であるものを意味する。

本発明において用いられる式 (I) :

[0021] [化4]



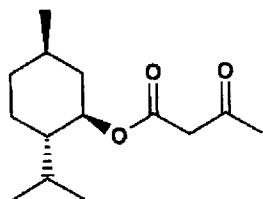
(I)

[0022] で表される (3S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルは、下記の式 (II) :

[0023]

[化5]

-



(II)

[0024] で表されるアセト酢酸 1-メントールを不斉水素化することにより、合成することができる。

[0025] 上記式 (II) で表されるアセト酢酸 1-メントールについては、これまでもいくつかの合成法が報告されている。例えば、特許文献 5 では、酢酸ナトリウムなどの弱塩基の存在下で、メントールとジケテンをエステル交換させることで合成しているが、ジケテンは強い催涙性や毒性がある上、爆発性もあり工業的に扱うには安全性に問題がある。

[0026] また、米国特許出願公開第 2008/0175800 号明細書には、1-メントールと、アセト酢酸メチルまたはアセト酢酸エチルの混合物を、無溶媒または、エーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの非プロトン性溶媒中で、塩化亜鉛、塩化スズ (IV)、塩化鉄 (IV) などのルイス酸と、ピリジン、イミダゾール、DMA P などのエステル交換触媒の存在下でエステル交換反応を行い、アセト酢酸 1-メントールを得る方法が記載されている。しかし、これらの非プロトン性溶媒を用いた場合、この交換反応で得られてくるメタノールやエタノールが溶媒中に溶解込み、除去ができないため、化学平衡的に本エステル交換反応を完結するには効率的ではない。

[0027] さらに、反応終了時に使用したルイス酸を除去するために、強酸による洗浄が必須となり、その後の中和なども含め工程数を増やすことになる。また蒸留の際にこのルイス酸を除去しなければ、酸性ガスの発生や、蒸留物の着色や不純物の増加、さらには異臭の付着につながるのが必至である。

[0028] 本発明では、このエステル化反応は、1-メントールとアセト酢酸メチルの混合物を無触媒またはプロトン酸触媒の存在下、無溶媒または炭素数 5 ~

8の脂肪族炭化水素中で加熱してエステル交換することにより行うことができ、この方法によればほぼ定量的にアセト酢酸1ーメンチルが得られる。

[0029] 本エステル交換反応は50℃以上で実施するのが好ましく、70℃以上が更に好ましい。炭素数5～8の脂肪族炭化水素としては、ヘプタン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、置換シクロヘキサンなどがある。これらの中でも、メタノールとの沸点差が大きく、汎用性の高いヘプタン、メチルシクロヘキサン、ジメチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンなどの置換シクロヘキサンの使用が好ましい。

[0030] 炭素数5～8の脂肪族炭化水素の使用量は、メントールに対して、0～30重量倍、好ましくは0.3～5重量倍であり、この量を適宜調整することで、最適な加熱温度を維持することができる。

[0031] アセト酢酸メチルの使用量は、メントールに対して、好ましくは0.3～30モル当量、より好ましくは1～10モル当量である。

[0032] 本エステル交換反応に触媒としてプロトン酸触媒を用いる場合、通常のエステル化反応で用いられる酸性物質を使用すればよく、具体的には、例えば、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸、スルホン酸系イオン交換樹脂、酸性硫酸ナトリウムなどの硫酸およびスルホン酸類；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸などのパーハロゲノ酢酸、リン酸等が挙げられる。好ましい酸性物質としては、例えば、硫酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などが挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。この中でも、硫酸、パラトルエンスルホン酸などは汎用性があり、反応の収率も高いことからより好ましいものである。これらのプロトン酸触媒は1種または2種以上を混合して使用することができるが、1種を使用する方が好ましい。本エステル交換反応に用いることができるプロトン酸触媒の使用量は、メントールに対して、通常0.001～20重量%、好ましくは、0.1～5重量%である。

[0033] 本エステル化反応の反応温度は、70℃～180℃、好ましくは80℃～

120℃であり、溶媒である炭素数5～8の脂肪族炭化水素の量を調整することにより、この範囲において任意の温度を維持することができる。さらに系内の圧力を変化させることでも反応温度の調整が可能である。

反応時間は反応温度や圧力により適宜調整することが可能であるが、一般的には40時間以内、好ましくは30時間以内、更に好ましくは1～24時間で反応を完結させることが経済的面からも望ましい。

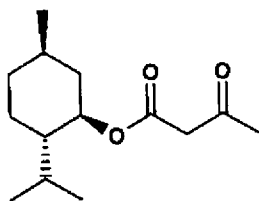
[0034] 反応終了後は、プロトン酸触媒を使用した場合は、通常中和処理をした後、必要に応じて溶媒を留去し、蒸留を行うことにより、アセト酢酸1ーメンチルを得ることができる。ここで中和処理とは、触媒量のプロトン酸を使用した場合に、該プロトン酸を失活させるに十分な量の塩基性水溶液で洗浄してプロトン酸を系外へ除去するか、使用したプロトン酸を失活させるに十分な量の塩基性物質を加えて塩を生成させ、系内に停留させても良い。プロトン酸を失活させる塩基性水溶液としては、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の水溶液が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。また、プロトン酸を失活させる塩基性物質としては、前述した水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の他、当該プロトン酸と安定な塩を作ることができる有機アミン類、例えばトリエチルアミン、ジエチルアミンあるいはアンモニアなどが挙げられるが、プロトン酸を失活させる塩基性物質は特にこれらに限定されるものではない。

[0035] 以上のとおり、式(II)で表されるアセト酢酸1ーメンチルの合成は、1ーメントールとアセト酢酸メチルを無溶媒または炭素数5～8の脂肪族炭化水素中で、無触媒またはプロトン酸触媒の存在下、エステル交換反応を行う方法によることが好ましい。

[0036] 上記したように、本発明においては、下記の式(II)：

[0037]

[化6]

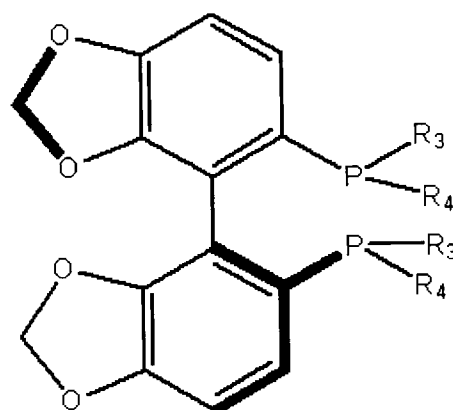


(II)

[0038] で表されるアセト酢酸 L-メントールを不斉水素化することにより、目的とする (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-L-メントールを合成することができる。

[0039] 不斉水素化方法としては、これに限定されるものではないが、例えば、上記式 (II) で表される出発物質であるアセト酢酸 L-メントールを無溶媒もしくは溶媒中、日本国特開平 11-302226 号公報や、日本国特開 2002-037760 号公報 (herein incorporated by reference) に記載の光学活性ルテニウム錯体の S-体、例えば下記式 (III) で表される光学活性三級ジホスフィン化合物の S-体を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化する方法が挙げられる。

[0040] [化7]

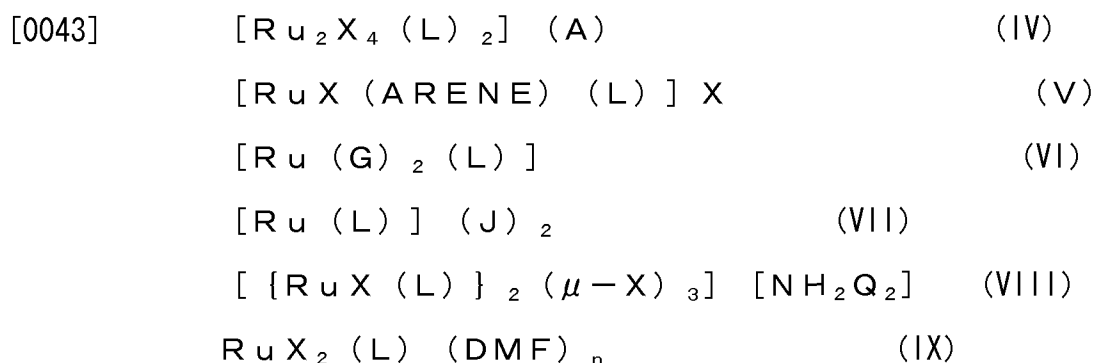


(III)

[0041] (式中、 R_3 、 R_4 は各々独立に、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、または五員複素芳香環残基を表す。)

[0042] 上記式 (III) で表される光学活性三級ジホスフィン化合物の S-体を配位子とするルテニウム錯体としては、例えば、下記式 (IV) ~ (IX) で表されるルテニウム錯体 (式中、X はハロゲン原子を表し、L は光学活性三級ホス

フィン配位子（S-体）を表し、Aは3級アミンを表し、ARENEは置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、Gはハロゲン原子またはアセトキシ基を表し、JはBF₄、ClO₄、PF₆またはBPh₄（Phはフェニル基を表す）を表し、Qは水素、低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいベンジル基を表し、nは1～3の整数を表し、DMFはN，N-ジメチルホルムアミドを表す。）が挙げられる。

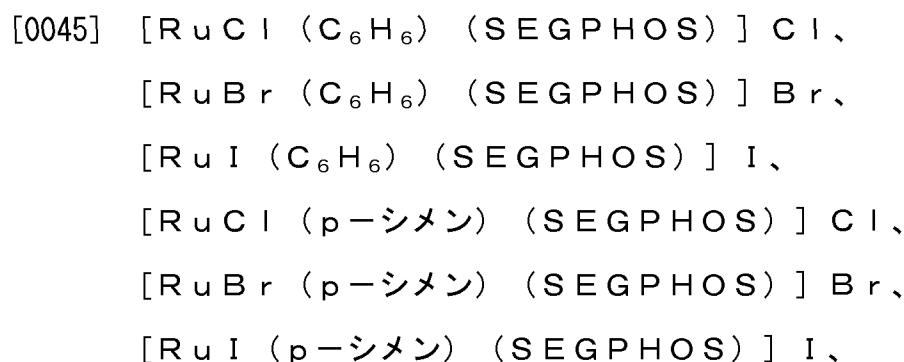


[0044] 上記錯体の例としては、例えば、

$[Ru_2Cl_4(SEGPHOS)_2] (NEt_3)$ [SEGPHOSは[4, 4'-ビス-1, 3-ベンゾジオキソール]-5, 5'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)、Etはエチル基である]、

$[Ru_2Cl_4(p-Tol-SEGPHOS)_2] (NEt_3)$ [p-Tol-SEGPHOSは[4, 4'-ビス-1, 3-ベンゾジオキソール]-5, 5'-ジイルビス[ジ-p-トリルホスフィン]である]、

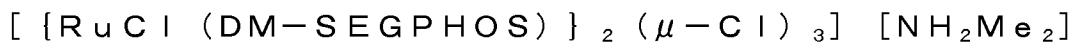
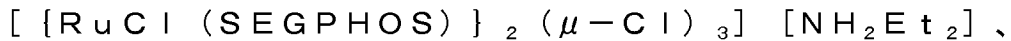
$[Ru_2Cl_4(DM-SEGPHOS)_2] (NEt_3)$ [DM-SEGPHOSは[4, 4'-ビス-1, 3-ベンゾジオキソール]-5, 5'-ジイルビス[ジ-3, 5-ジメチルフェニルホスフィン]である]、



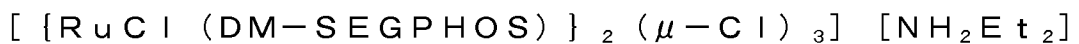
$[RuCl(C_6H_6)(p-Tol-SEGPHOS)]Cl$ 、
 $[RuBr(C_6H_6)(p-Tol-SEGPHOS)]Br$ 、
 $[RuI(C_6H_6)(p-Tol-SEGPHOS)]I$ 、
 $[RuCl(p-Tol-SEGPHOS)]Cl$ 、
 $[RuBr(p-Tol-SEGPHOS)]Br$ 、
 $[RuI(p-Tol-SEGPHOS)]I$ 、
 $[RuCl(C_6H_6)(DM-SEGPHOS)]Cl$ 、
 $[RuBr(C_6H_6)(DM-SEGPHOS)]Br$ 、
 $[RuI(C_6H_6)(DM-SEGPHOS)]I$ 、
 $[RuCl(p-Tol-SEGPHOS)]Cl$ 、
 $[RuBr(p-Tol-SEGPHOS)]Br$ 、
 $[RuI(p-Tol-SEGPHOS)]I$ 、
 $[Ru(OAc)_2(SEGPHOS)]$ [OAcはアセトキシ基である]、
 $[Ru(OAc)_2(p-Tol-SEGPHOS)]$ 、
 $[Ru(OAc)_2(DM-SEGPHOS)]$ 、
 $[RuBr_2(SEGPHOS)]$ 、
 $[RuBr_2(p-Tol-SEGPHOS)]$ 、
 $[RuBr_2(DM-SEGPHOS)]$ 、
 $[Ru(SEGPHOS)](BF_4)_2$ 、
 $[Ru(SEGPHOS)](ClO_4)_2$ 、
 $[Ru(SEGPHOS)](PF_6)_2$ 、
 $[Ru(p-Tol-SEGPHOS)](BF_4)_2$ 、
 $[Ru(p-Tol-SEGPHOS)](ClO_4)_2$ 、
 $[Ru(p-Tol-SEGPHOS)](PF_6)_2$ 、
 $[Ru(DM-SEGPHOS)](BF_4)_2$ 、
 $[Ru(DM-SEGPHOS)](ClO_4)_2$ 、
 $[Ru(DM-SEGPHOS)](PF_6)_2$ 、

[0046] $[\{ RuCl(SEGPHOS) \}_2 (\mu-Cl)_3] [NH_2Me_2] [Me$

はメチル基である〕、



、



、

$\text{RuCl}_2(\text{SEGPHOS})(\text{DMF})_n$ 〔DMFはN，N-ジメチルホルムアミドである〕、



などが挙げられる。

[0047] また、溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のプロティック溶媒が好適であり、これら溶媒とテトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、酢酸メチル、酢酸エチル、塩化メチレン等との混合溶媒も好ましいものである。そして、アセト酢酸1-メンチルは、上記溶媒中に溶解させたうえで不斉水素化反応させることがより好適である。

[0048] 溶媒中に存在させるルテニウム錯体はアセト酢酸1-メンチルに対して1／100～1／100000倍モル、さらに好ましくは1／1000～1／50000倍モルとなるように添加すると不斉水素化反応が好ましく進行する。この際、水素圧0.1～10MPa、さらに好ましくは1～5MPaとし、不斉水素化反応温度は0～150℃、好ましくは20～100℃に設定し、1～48時間攪拌して不斉水素化反応させる。

[0049] さらに、本発明では不斉水素化反応を酸の存在下で行うことにより、出発物質であるアセト酢酸1-メンチルの選択性および反応転化率を改善するこ

とができる。好ましい酸としては、硫酸などの鉱酸、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示することができる。この場合、酸をルテニウム錯体に対して0.5～10モル当量、好ましくは0.7～8モル当量、さらに好ましくは0.9～5モル当量添加することが好ましい。

[0050] かくして不斉水素化反応が完了した後、常法により精製処理操作してもよい。即ち溶媒を留去した後残留物を減圧下で蒸留する方法、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法を採用することができる。このような方法により、高選択的、高収率で目的とする(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを製造することができる。

[0051] このようにして得られた本発明の式(I)で表される(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルは、好ましくない刺激感、苦味などがなく、強く、持続性のある冷感効果を有し、そのまま単独で冷感剤あるいは感覚刺激剤として利用することができる。ただし、この効果は(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの3位の水酸基の光学純度に著しく依存する傾向にあり、その光学純度が50%e.e.以上であれば、ラセミ体3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルと比較して、一般的に好ましくない刺激感、苦味などが少なく、持続性のある冷感効果を実感することができ、70%e.e.では明確にその違いを実感できる。さらにその光学純度が90%e.e.以上となると、ラセミ体3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルとは著しく異なる前記特徴をもつ優れた冷感剤、あるいは感覚刺激剤であると感じることができる。逆に、3位の水酸基の光学純度が50%e.e.を下回ると、その効果はラセミ体3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルとの差が少なくなり光学活性体としての有効性が低くなってしまうおそれがある。すなわち、3位の水酸基の光学純度については、50%e.e.以上が好ましく、70%e.e.以上がより好ましく、90%e.e.以上がさらに好ましい。

[0052] これまで、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルは、J. C

hem. Soc., Perkin Trans. I, 2637 (1987)において、Thienamyacinの合成原料としてその使用が検討された報告例があるものの、その合成方法については何ら開示されておらず、ましてやその冷感効果や感覚刺激効果については触れられていない。

[0053] 本発明の(3S)-3-ヒドロキシタリ酸-1-メチルは、飲食品、化粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物、医薬品などの製品に添加することができる。製品の種類、使用目的などにより、その適用範囲や適用方法を適宜変える必要があるが、通常、製品の全組成に対して0.0001乃至30重量%、特に0.01乃至20重量%の濃度で用いるのが好ましい。製品の例としては後述する製品の例と同様である。

本発明の(3S)-3-ヒドロキシタリ酸-1-メチルは、香料組成物に添加することができる。香料組成物の種類、使用目的などにより、その適用範囲や適用方法を適宜変える必要があるが、通常、香料組成物の全組成に対して0.001乃至90重量%、特に0.01乃至50重量%の濃度で用いるのが好ましい。

[0054] 本発明の(3S)-3-ヒドロキシタリ酸-1-メチルは、(3S)-3-ヒドロキシタリ酸-1-メチル以外の冷感成分および1種の冷感成分および/または少なくとも1種の温感成分を併用することにより感覚刺激組成物を調製することができる。

なお、本発明の感覚刺激とは、感覚を刺激する効果である。前記感覚を刺激する効果としては、冷感効果および温感効果を含む。したがって本発明においては、感覚刺激組成物とは、冷感組成物および温感組成物を含む概念として用いられている。

[0055] 前記本発明の(3S)-3-ヒドロキシタリ酸-1-メチル以外の冷感成分としては、例えば、メントール、メントン、カンファー、ブレンコール、イソブレンコール、シネオール、ハッカオール、ペパーミントオール、スパーミントオール、ユーカリリプタスオール、3-1-メントキシプロパニール、2-ジオール、N-アルキル-p-メントキシ-3-カルボキサミド、3

ー1ーメントキシ-2ーメチルプロパン-1, 2-ジオール、p-メンタン-3, 8-ジオール、2ー1ーメントキシエタノール、3ー1ーメントキシプロパノール、乳酸1ーメンチル、メントグリセリンケタール、コハク酸メンチル、グルタル酸メンチル、グルタル酸ジメンチル、N-メチル-2, 2-イソプロピルメチル-3-メチルブタンアミド等を挙げることができる。これらは1種または2種以上を適宜配合して用いることができる。

[0056] 温感成分としては、バニリルエチルエーテル、バニリルプロピルエーテル、バニリンプロピレングリコールアセタール、エチルバニリンプロピレングリコールアセタール、カプサイシン、ギンゲロール、バニリルブチルエーテル、4-(1ーメントキシメチル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン、4-(1ーメントキシメチル)-2-(3', 4'-ジヒドロキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、4-(1ーメントキシメチル)-2-(2'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、4-(1ーメントキシ-メチル)-2-(4'-メトキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、4-(1ーメントキシメチル)-2-(3', 4'-メチレンジオキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、4-(1ーメントキシメチル)-2-(3'-メトキシ-4'-ヒドロキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、バニリンアセタール類、トウガラシ油、トウガラシオレオレジン、ジンジャーオレオレジン、ノニル酸バニリルアミド、ジャンプーオレオレジン、サンショウエキス、サンショールーI、サンショールーII、サンショウアミド、黒胡椒エキス、カビシン、ピペリン、およびスピラントール等を挙げることができる。これらは1種または2種以上を適宜配合して用いることができる。

[0057] 本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1ーメンチルと、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1ーメンチル以外の冷感成分から選ばれる少なくとも1種を含有する感覚刺激組成物について説明する。

本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1ーメンチルとこれ以外の冷感成分を含有する感覚刺激組成物を調製する場合、本発明の(3S)-3

ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルとこれ以外の冷感成分とは、本発明の効果を損なわない範囲において任意の割合で用いることができるが、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルとこれ以外の冷感成分の使用割合は、重量比で1:99~95:5の範囲であることが好ましい。

[0058] また、上述した感覚刺激組成物は、強い、持続性のある冷感効果を有しており、冷感強度を高めた感覚刺激組成物である。

[0059] 本発明の(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルと温感成分を含有する感覚刺激組成物、さらには、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチル、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチル以外の冷感成分、および温感成分を含有する感覚刺激組成物について説明する。

[0060] 本発明の(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルを温感成分と併用する場合は、感覚刺激組成物中の冷感成分である(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルおよびこれ以外の冷感成分の総和と温感成分との配合比により、冷感効果または温感効果のいずれかが出現する。よって、上記の配合比により、感覚刺激組成物の感覚刺激の効果を調節することができる。

[0061] (1) (3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルと少なくとも1種の温感成分を含有する感覚刺激組成物における、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルと温感成分の配合比について説明する。

冷感効果を目的とする場合においては、温感成分は温感成分の配合により温感効果が付与されない範囲であればよく、通常、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルの重量に対して、0.001~0.95倍重量、好ましくは0.003~0.5倍重量の配合量とされる。この場合、本発明の感覚刺激組成物において、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルに上記割合で温感成分が添加されることにより、冷感効果の更なる向上が見られ、冷感効果が増大する。

[0062] また、温感効果を目的とする場合においては、(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチルは(3S)ー3ーヒドロキシブタン酸ーイーメンチ

ルの配合により冷感効果が付与されない範囲であればよく、通常、温感成分の総重量に対して、0.001～0.95倍重量、好ましくは0.01～0.5倍重量の配合量とされる。

[0063] (2) (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルとこれ以外の冷感成分、および少なくとも1種の温感成分を含有する感覚刺激組成物における、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルおよびこれ以外の冷感成分の総重量と温感成分との配合比について説明する。

冷感効果を目的とする場合においては、温感成分は温感成分の配合により温感効果が付与されない範囲であればよく、通常、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルとこれ以外の冷感成分の総重量に対して、0.001～0.95倍重量、好ましくは0.003～0.5倍重量の配合量とされる。この場合、本発明の感覚刺激組成物において、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルおよびこれ以外の冷感成分に、上記割合で温感成分が添加されることにより、冷感効果の更なる向上が見られ、冷感効果が増大する。

また、温感効果を目的とする場合においては、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルおよびこれ以外の冷感成分の総重量は、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルおよびこれ以外の冷感成分の配合により冷感効果が付与されない範囲であればよく、通常、温感成分の総重量に対して、0.001～0.95倍重量、好ましくは0.01～0.5倍重量の配合量とされる。

[0064] 本発明の感覚刺激組成物は、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に配合することができる。

本発明においては、上記感覚刺激組成物は、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物、医薬品などの各種製品に直接配合してもよいし、上記感覚刺激組成物を香料組成物中にまず配合して、感覚刺激組成物含有香料組成物（本発明の香料組成物）とし、この感覚刺激組成物含有香料組成物を製品に配合することもできる。このとき、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-

ーメンチル、それ以外の冷感成分、および温感成分を別々の香料組成物に添加し、それぞれの香料組成物を製品に混合するようにしてもよい。

[0065] 本発明の香料組成物において、(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-ーメンチルまたは感覚刺激組成物と共に含有し得る香料成分としては、各種の合成香料、天然精油、合成精油、柑橘油、動物性香料などを挙げることができる。例えば「周知・慣用技術集（香料）第I部」（平成11年1月29日、特許庁発行，herein incorporated by reference）に記載されているような広範な種類の香料成分を使用することができる。そのうちでも代表的なものとしては、例えば、 α -ピネン、リモネン、ネラール、ゲラニール、2,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン、バニリン、エチルバニリン、ゲラニオール、ネロール、シトロネロール、cis-3-ヘキセノール、フェニルエチルアルコール、スチラリルアセテート、オイゲノール、ローズオキサイド、リナロール、ベンズアルデヒド、ムスコン、ムスクT（高砂香料工業株式会社製）、テサロン（高砂香料工業株式会社製）などを挙げることができる。

[0066] 本発明の感覚刺激組成物含有香料組成物における感覚刺激組成物の含有量は、一緒に調合する香料やその他の成分の種類、香料組成物の使用目的などにより調整することができる。例えば、香粧品用の香料組成物では、一般に、香料組成物の全重量に対して、感覚刺激組成物の含有量が0.001~90重量%、好ましくは0.001~70重量%、特に0.01~50重量%であることが好ましい。

[0067] また、飲食品用の香料組成物では、一般に、香料組成物の全重量に対して、感覚刺激組成物の含有量が0.001~90重量%であることが好ましく、0.01~50重量%であることがより好ましい。さらに、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品用の香料組成物である場合でも同様の含有量が好ましい。

[0068] (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-ーメンチルまたは感覚刺激組成物を含有する本発明の香料組成物は、必要に応じて、香料組成物において通常

使用されている香料保留剤の1種または2種以上を含有していてもよい。その場合の香料保留剤としては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ヘキシルグリコール、ベンジルベンゾエート、トリエチルシトレート、ジエチルフタレート、ハーコリン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、中鎖脂肪酸ジグリセライドなどを挙げることができる、これらの1種または2種以上を含有することができる。

[0069] 本発明の感覚刺激組成物は、上述のように、感覚刺激組成物単独で、または感覚刺激組成物を含有する香料組成物にして、各種製品に対して冷感等の感覚刺激の付与に用いることができる。本発明の感覚刺激組成物自体或いは感覚刺激組成物を含有する香料組成物によって冷感等の感覚刺激を付与することのできる製品としては、例えば、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物、医薬品などを挙げることができる。

[0070] 本発明の感覚刺激組成物およびそれを含有する感覚刺激組成物含有香料組成物によって、冷感等の感覚刺激を付与することのできる飲食品の具体例としては、何ら限定されるものではないが、果汁飲料類、果実酒類、乳飲料類、炭酸飲料、清涼飲料、ドリンク剤類の如き飲料類；アイスクリーム類、シャーベット類、アイスキャンディー類の如き冷菓類；ゼリー、プリンなどのデザート類；ケーキ、クッキー、チョコレート、チューインガムなどの洋菓子類；饅頭、羊羹、ウイロウなどの和菓子類；ジャム類；キャンディー類；パン類；緑茶、ウーロン茶、紅茶、柿の葉茶、カミツレ茶、クマザサ茶、桑茶、ドクダミ茶、プアール茶、マテ茶、ルイボス茶、ギムネマ茶、グアバ茶、コーヒー、ココアの如き茶飲料または嗜好飲料類；和風スープ、洋風スープ、中華スープの如きスープ類；風味調味料；各種インスタント飲料乃至食品類；各種スナック食品類などを挙げることができる。

[0071] また、本発明の感覚刺激組成物およびそれを含有する感覚刺激組成物含有香料組成物によって冷感等の感覚刺激を付与することのできる香粧品または日用・雑貨品としては、例えば、フレグランス製品、基礎化粧品、仕上げ化粧品、頭髮化粧品、日焼け化粧品、薬用化粧品、ヘアケア製品、石鹸、身体

洗浄剤、浴用剤、洗剤、柔軟仕上げ剤、洗浄剤、台所用洗剤、漂白剤、エアゾール剤、消臭・芳香剤、忌避剤、煙草製品、その他の雑貨類などを挙げることができる。

[0072] より具体的には、

- ・フレグランス製品としては、香水、オードパルファム、オードトワレ、オーデコロンなど；

- ・基礎化粧品としては、洗顔クリーム、バニシングクリーム、クレンジングクリーム、コールドクリーム、マッサージクリーム、乳液、化粧水、美容液、パック、メイク落としなど；

- ・仕上げ化粧品としては、ファンデーション、粉おしろい、固形おしろい、タルカムパウダー、口紅、リップクリーム、頬紅、アイライナー、マスカラ、アイシャドウ、眉墨、アイパック、ネイルエナメル、エナメルリムーバーなど；

- ・頭髮化粧品としては、ポマード、ブリランチン、セットローション、ヘーステック、ヘアーソリッド、ヘアーオイル、ヘアトリートメント、ヘアークリーム、ヘアートニック、ヘアーリキッド、ヘースプレー、バンドリン、養毛剤、染毛剤など；

を挙げることができる。

[0073] ・日焼け化粧品としては、サントラン製品、サンスクリーン製品など；

- ・薬用化粧品としては、制汗剤、アフターシェービングローションおよびジェル、パーマネントウェーブ剤、薬用石鹸、薬用シャンプー、薬用皮膚化粧料などを挙げることができる；

- ・ヘアケア製品としては、シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、ヘアパックなど；

- ・石鹸としては、化粧石鹸、浴用石鹸、香水石鹸、透明石鹸、合成石鹸など；

- ・身体洗浄剤としては、ボディソープ、ボディシャンプー、ハンドソープなど；

- ・浴用剤としては、入浴剤（バスソルト、バスタブレット、バスリキッド等）、フォームバス（バブルバス等）、バスオイル（バスパフューム、バスカプセル等）、ミルクバス、バスジェリー、バスキューブなど；

- ・洗剤としては、衣料用重質洗剤、衣料用軽質洗剤、液体洗剤、洗濯石鹼、コンパクト洗剤、粉石鹼など；を挙げることができる。

[0074] ・柔軟仕上げ剤としては、ソフナー、ファーマニチアケアーなど；

- ・洗浄剤としては、クレンザー、ハウスクリーナー、トイレ洗浄剤、浴室用洗浄剤、ガラスクリーナー、カビ取り剤、排水管用洗浄剤など；

- ・台所用洗剤としては、台所用石鹼、台所用合成石鹼、食器用洗剤など；

- ・漂白剤としては、酸化型漂白剤（塩素系漂白剤、酸素系漂白剤等）、還元型漂白剤（硫黄系漂白剤等）、光学的漂白剤など；

- ・エアゾール剤としては、スプレータイプ、パウダースプレーなど；

- ・消臭・芳香剤としては、固形状タイプ、ゲル状タイプ、リキッドタイプなど；

- ・雑貨としては、ティッシュペーパー、トイレットペーパーなど；

を挙げることができる。

[0075] ・口腔用組成物としては、例えば、歯磨き、口腔洗浄料、マウスウォッシュ、トローチ、チューインガム類など；

- ・医薬品類としては、ハップ剤、軟膏剤の如き皮膚外用剤、内服剤など；

を挙げることができる。

[0076] 本発明の感覚刺激組成物およびそれを含有する感覚刺激組成物含有香組成物を上記したような各種の製品の冷感等の感覚刺激の付与に用いる場合は、冷感等の感覚刺激が付与される製品の種類や製品の最終形態（例えば液体状、固体状、粉末状、ゲル状、ミスト状、エアゾール状などの製品形態）に応じて、感覚刺激組成物或いはそれを含有する感覚刺激組成物含有香料組成物を、そのまま直接製品に添加または付与してもよいし；感覚刺激組成物或いはそれを含有する感覚刺激組成物含有香料組成物を、例えば、アルコール類、プロピレングリコール、グリセリンなどの多価アルコール類に溶解して液

体状にして添加または付与してもよいし；アラビアガム、トラガントガムなどの天然ガム質類、界面活性剤（例えばグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルなどの非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤など）を用いて可溶化或いは乳化分散させた可溶化状或いは分散状にして添加または付与してもよいし；アラビアガム等の天然ガム質類、ゼラチン、デキストリンなどの賦形剤を用いて被膜形成した粉末状で添加または付与してもよいし；カプセル化剤で処理してマイクロカプセルにして添加または付与してもよい。さらに、サイクロデキストリンなどの包接剤に包接して、感覚刺激組成物或いはそれを含有する感覚刺激組成物含有香料組成物を安定化すると共に徐放性にして用いてもよい。

[0077] 冷感等の感覚刺激付けを行う際の各種製品への感覚刺激組成物の添加量または付与量は、製品の種類や形態、製品に求められる冷感等の感覚刺激付け効果や作用などに応じて調整することができる。一般的には製品の重量に対して、感覚刺激組成物の添加量または付与量が、0.0001～30重量%であることが好ましく、特に0.01～20重量%であることがより好ましい。

実施例

[0078] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これら実施例により何ら限定されるものでなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で適宜変更させてもよい。なお、合成例中あるいは実施例中での生成物の確認、物性測定に用いた機器・装置類は次の通りである。

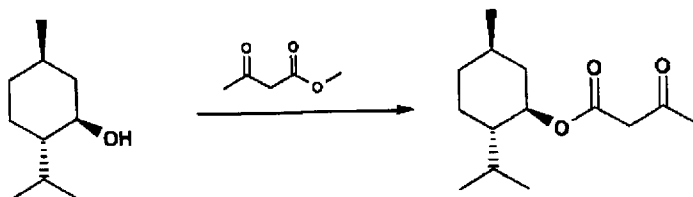
[0079] ^1H NMR：日本ブルカー DRX-500
IR：Nicolet AVATAR 360FT-IR
MS：島津製作所 GCMS-QP2010

[0080] 〔実施例1〕

（1）アセト酢酸イーメンチルの製造

[0081]

[化8]



[0082] 温度計とDean-Stark管およびジムロートコンデンサーを付した容量500mlの三口フラスコに、メントール100.0g (0.64mol)、アセト酢酸メチル81.7g (0.70mol)、パラトルエンスルホン酸1.5gおよびヘプタン150gを加え、加熱還流した。この間に生じてくるメタノールをDean-Stark管より除去し、6時間後に原料であるメントールが消失した。

[0083] 得られた反応溶液は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlおよび飽和食塩水30mlで順次洗浄した後、ヘプタンを留去し、減圧蒸留(114~115℃/170Pa)することにより、目的とするアセト酢酸メンチル148.0g (メントールに基づく理論収率96.2%)を無色油状物として得た。

[0084] 物性データ (NMR、IR、MS)

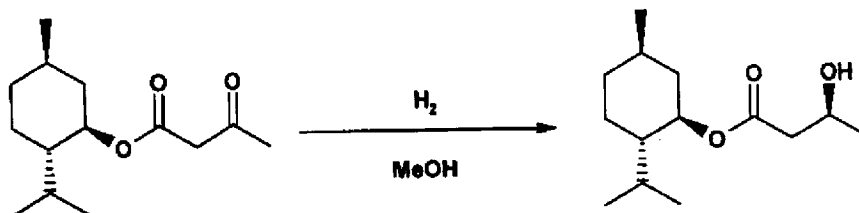
^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) : δ (ppm) = 0.77 (d, 3H), 0.85~1.07 (m, 9H), 1.38 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.66~1.71 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.74 (td, 1H).

IR (NaCl) : 2956, 2870, 1718, 1647, 1453, 1412, 1362, 1313, 1242, 1180, 1150, 984 (cm^{-1}).

MS (m/e) : 240 ($M+1$), 225, 197, 155, 141, 138, 123, 109, 95 (P), 81, 69, 43, 41.

[0085] (2) (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-メントールの製造

[0086] [化9]



[0087] 容量500mlのオートクレーブ中に、アセト酢酸1-メンチル144.2g (0.60mol)、 $[\{\text{RuCl}((\text{S})\text{-SEGPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ 触媒98.8mg (12.0 μmol)およびメタノール75mlを入れ、70℃、水素圧4MPaで、5.5時間反応させた。得られた反応溶液は、溶媒を留去した後、減圧蒸留(121℃/170Pa)することにより、目的とする(3S)-3-ヒドロキシブタン酸1-メンチル143.1g (収率98.4%)を無色油状物として得た。

[0088] なお、上記触媒中の「SEGPHOS」は、[4,4'-ビス-1,3-ベンゾジオキソール]-5,5'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)を表す。

[0089] 物性データ (NMR、IR、MS)

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) : δ (ppm) = 0.77 (d, 3H), 0.85~1.08 (m, 9H), 1.23 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.66~1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 3.04 (sd, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.74 (td, 1H).

IR (NaCl) : 3444, 2957, 2931, 2870, 1731, 1456, 1372, 1293, 1251, 1179, 1085, 987 (cm^{-1}).

MS (m/e) : 243 ($M+1$), 227, 210, 199, 181, 155, 140, 138, 123, 105, 95 (P), 81, 69, 43, 41.

[0090] 実施例 1 で得られた (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルの 3 位の水酸基の光学純度を高速液体クロマトグラフィーにより分離分析し、その選択性は 99.0 % であり、98.0 % e. e. と計算された。

[0091] [実施例 2 : (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルとラセミ体との比較官能評価]

実施例 1 で得た (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチル、およびラセミ体 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルについてそれぞれ 50 ppm 水溶液を調製した。10 人の 5 年以上経験した専門パネラーにより、50 ppm 水溶液について口中で官能評価を行った。

[0092] その結果、10 人のパネラー全員が、(3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルの方が、好ましくない刺激感、苦味などがなく、優れた清涼性を有していると回答した。

[0093] [実施例 3 : 苦味および刺激感と光学純度に関する比較官能評価]

実施例 1 で得た (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルにラセミ体 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルを添加し、以下のような所定の光学純度を有する (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルを調製した。これらについてそれぞれ 100 ppm 水溶液を調製し、10 人の 5 年以上経験した専門パネラーにより、口中で苦味および刺激感に対する官能評価を行った。

[0094] 官能評価は 100 ppm 水溶液を 15 秒間口に含み、吐き出した後、苦味の強さをラセミ体の苦味を 5 とした場合の相対強度で 5 段階でスコアをつけ、平均を算出し効果を検証した。結果を表 1 に示す。

[0095] [表 1]

(3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - 1 - メンチルの光学純度	0% e. e. (ラセミ体)	30% e. e.	50% e. e.	70% e. e.	90% e. e.	98% e. e.
苦味の相対強度の 平均値	5.0	4.3	2.3	1.5	1.1	1.1

(5 段階評価でラセミ体の苦味を 5 とした場合の相対強度の平均値)

[0096] この結果、30%e. e. では苦味の相対強度の平均は4点台で依然として苦味を示すのに対し、50%e. e. ではそれらは2点台となり、弱い苦味に抑えられることがわかった。さらに70%e. e. ではそれらは1点台となり、非常に弱い苦味に抑えられ、90%e. e. 以上では苦味はほとんど感じられなくなることがわかった。

[0097] [実施例4：冷感効果と光学純度に関する比較官能評価]

すでに実施例2で(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メチルの方がラセミ体に対して冷感効果が強く、優れた清涼性を有していることがわかっていて、実施例1で得た(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メチルに、ラセミ体3－ヒドロキシブタン酸－1－メチルを添加し、以下のような所定の光学純度を有する(3S)－3－ヒドロキシブタン酸メチルを調製し、これらについてそれぞれ100ppm水溶液を調製し、10人の5年以上経験した専門パネラーにより、冷感効果に対する官能評価を行った。

[0098] 評価方法は100ppm水溶液を15秒間口に含み、吐き出した後、冷感効果の強さを、ラセミ体を3とした場合の相対強度で以下の評価基準に基づき5段階でスコアをつけ、平均を算出し効果を検証した。結果を表2に示す。

[0099] <評価基準>

- 5：非常に強い
- 4：強い
- 3：レベル
- 2：弱い
- 1：非常に弱い

[0100]

[表2]

(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルの光学純度	0%e. e. (ラセミ体)	30%e. e.	50%e. e.	70%e. e.	90%e. e.	98%e. e.
冷感強度の平均値	3.0	3.1	3.5	3.6	3.8	4.0

(5段階評価でラセミ体を3とした場合の相対強度の平均値)

[0101] 上記の結果から、ラセミ体を基準に(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルの光学純度が上昇するにつれ、クリアーな清涼性が徐々に高まり、その傾向は50%e. e. 以上で優位になり、90%e. e. 以上で顕著なことが分かった。

[0102] [実施例5：メントールとの相乗効果]

1－メントールと、実施例1で得た(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルについて、95：5（重量比）で混合し、感覚刺激組成物を調製した。得られた感覚刺激組成物について、それぞれ20ppmの水溶液1,000mlを調製し、口中で官能評価を行うとともに、比較として、1－メントール単独の20ppm水溶液についても口中での官能評価を行った。

[0103] なお、評価は5年以上経験した専門パネラー10人により、上記水溶液10mlを10秒間口に含んだ後吐き出し、この時を0秒とし、清涼性（爽快感）の強さを評価し、また3分後の清涼性（爽快感）の強度の持続性を評価した。

[0104] この結果、吐き出し直後においてはパネラー10名中8名が、(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルを含むものが、メントール単独に比べて強い清涼性（爽快感）と弱い苦味を有すると回答した。

また、吐き出し後3分を経過しても、パネラー10名中9名が、(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルを含むものが、メントール単独に比べて強い清涼性の持続感を有すると回答した。

[0105] [実施例6：バニルルブチルエーテルを添加したときの相乗効果]

実施例1で得た(3S)－3－ヒドロキシブタン酸－1－メンチルについて、0.5重量%の温感成分バニルルブチルエーテルを含有した感覚刺激組

成物を調製した。調製された感覚刺激組成物について、それぞれ20 ppmの水溶液1,000 mlを調製し、口中で官能評価を行うとともに、比較として、(3S) - 3-ヒドロキシブタン酸 - 1-メチルブチルエーテルの20 ppm水溶液についても口中での官能評価を行った。

[0106] なお、評価は5年以上経験した専門パネラー10人により、上記水溶液10 mlを10秒間口に含んだ後吐き出し、この時を0秒とし、清涼性（爽快感）の強さを評価し、また3分後の清涼性（爽快感）の強度の持続性を評価した。

[0107] この結果、0秒後（直後）において、パネラー10名中10名全員が、(3S) - 3-ヒドロキシブタン酸 - 1-メチルブチルエーテルに比べて、バニリルブチルエーテルを含むものの方が強い清涼性（爽快感）を有すると回答した。さらに、3分後においても、パネラー10名全員が、(3S) - 3-ヒドロキシブタン酸 - 1-メチルブチルエーテルに比べて、バニリルブチルエーテルを含むものの方が強い清涼性（爽快感）を有すると回答した。

[0108] 実施例2～6から明らかなように、(3S) - 3-ヒドロキシブタン酸 - 1-メチルブチルエーテルのみでの評価、メントールとの併用、バニリルブチルエーテルとの併用における評価ともに非常に良好であることが分かる。

[0109] [実施例7：練り歯磨剤]

実施例4で調製した90% e. e. の(3S) - 3-ヒドロキシブタン酸 - 1-メチルブチルエーテルを使用して、下記処方に従い、練り歯磨剤を調製した。

[0110] <練り歯磨剤処方>

[表3]

成分	配合量 (g)
l-メントール	0.25
90%e.e. (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-l-メンチル	0.05
リン酸水素カルシウム(2水和物)	50.00
グリセリン	25.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.40
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.50
サッカリンナトリウム	0.20
安息香酸ナトリウム	0.10
ストロベリータイプフレーバー(高砂香料工業株式会社製)	0.70
精製水	残部
合計	100.00

[0111] 上記の処方で調製した練り歯磨剤は、口腔内でひんやりした爽やかな感じを有し、苦味はなかった。本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-l-メンチルを使用しなかった練り歯磨剤に比べて、上記処方の練り歯磨剤は、長く続く冷たい爽やかなフレーバーを有し、またその香気の持続性が認められた。

[0112] [実施例8：香料組成物]

下記処方に従い、常法により感覚刺激組成物を含有する香料組成物を調製した。

<香料組成物処方>

[0113] [表4]

成分	配合量 (重量%)
l-メントール	30.0
実施例1で得た(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-l-メンチル	1.0
3-l-メントキシプロパン-1,2-ジオール	1.0
バニリルエチルエーテル	0.1
ペパーミントタイプフレーバー(高砂香料工業株式会社製)	残量
合計	100.00

[実施例9：歯磨きジェル]

下記処方に従い、歯磨きジェルを調製した。

[0114] <歯磨きジェル処方>

[0115]

[表5]

成 分	配合量 (g)
グリセリン	20.00
ラウリル硫酸ナトリウム 30%	5.00
二酸化珪素(サイロピュア30、富士シリシア化学社製)	20.00
安息香酸ナトリウム	0.10
サッカリンナトリウム	0.20
CMCナトリウム	0.40
実施例8で調製した香料組成物	1.00
ソルビトール 70%	残部
合 計	100.00

[0116] 上記処方で調製した歯磨きジェルは、口腔内でひんやりした爽やかな感じを有し、本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを使用しなかった歯磨きジェルに比べて、苦味は殆ど感じられず、且つ、長く続く冷たい爽やかな冷感を有し、フレーバーの香気持続性に優れていた。

[0117] [実施例10：チューインガム]

下記処方に従い、チューインガムを調製した。

[0118] <チューインガム処方>

[0119] [表6]

成 分	配合量 (g)
1-メントール	0.01
実施例1で得た(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチル	0.01
ガムベース	24.00
コーンシロップ(42DE)	6.70
グリセリン	1.10
砂糖	67.18
ペパーミントタイプフレーバー(高砂香料工業株式会社製)	1.00
合 計	100.00

[0120] 上記処方で調製したチューインガムは、本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを使用しなかったチューインガムに比べて、長く続く冷たい爽やかな冷感とフレーバーを有していた。

[0121] [実施例11：香料組成物]

下記処方に従い、常法により感覚刺激組成物を含有する香料組成物を調製した。

[0122] <香料組成物処方>

[0123] [表7]

成 分	配合量 (g)
アップルベース(高砂香料工業株式会社製)	8.0
ベルガモットオイル	14.0
アセト酢酸エチル	5.0
ジヒドロジャスモン酸メチル	23.0
ラウリナール	3.0
レボサンドール(高砂香料工業株式会社製)	4.0
オレンジオイル	8.0
10-オキサー16-ヘキサデカノライド	8.0
フェノキサノール(IFF社製)	6.0
スチラルルアセテート	3.0
テサロン(高砂香料工業株式会社製)	8.0
実施例1で得た(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチル	30.0
合 計	120.0

[0124] [実施例12：シャンプー]

下記処方に従い、上記実施例11の香料組成物を1.0重量%賦香したシャンプー100gを調製した。このものは、冷感を有しかつ冷感効果を持続し、さらに本発明の(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを含まない香料組成物を配合したシャンプーと比較して優れた香りの拡散性と持続性を有していた。

[0125] <シャンプー処方>

[0126] [表8]

成 分	配合量 (g)
ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム	14.00
ラウリン酸アミドプロピルベタイン	4.00
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	3.00
カチオン化セルロース	0.50
ジステアリン酸エチレングリコール	1.00
パラオキシ安息香酸エチル	0.25
クエン酸	適量
実施例11の香料組成物	1.00
精製水	残部
合 計	100.00

[0127] 本出願を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神

と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、2009年4月24日出願の日本特許出願（特願2009-106604）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

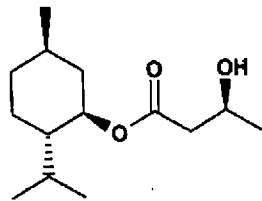
産業上の利用可能性

[0128] 本発明において用いられる(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルは、ラセミ体と比較して、好ましくない刺激や苦味などを有せず、また清涼感や冷涼感の持続性に優れた冷感成分である。そして、本発明では、苦みがなく、冷感効果等の感覚刺激効果に優れ、これら効果の持続性にも優れた、前記化合物を含有する感覚刺激組成物、および該感覚刺激組成物を含有する、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式（I）で表される（3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントルを含む冷感剤。

[化1]



（I）

[請求項2] （3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントルの3位の水酸基の光学純度が50% e. e. 以上である請求項1に記載の冷感剤。

[請求項3] 請求項1に記載の式（I）で表される（3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントルと、（3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントル以外の冷感成分および温感成分から構成される群から選ばれる少なくとも1つの成分を含有する感覚刺激組成物。

[請求項4] （3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントルの3位の水酸基の光学純度が50% e. e. 以上である請求項3に記載の感覚刺激組成物。

[請求項5] 前記（3S）－3－ヒドロキシブタン酸－1－メントル以外の冷感成分が、メントール、メントン、カンファー、プレゴール、イソプレゴール、シネオール、ハッカオイル、ペパーミントオイル、スペアミントオイル、ユーカリプタスオイル、3－1－メントキシプロパン－1，2－ジオール、N－アルキル－p－メンタン－3－カルボキサミド、3－1－メントキシ－2－メチルプロパン－1，2－ジオール、p－メンタン－3，8－ジオール、2－1－メントキシエタノール、3－1－メントキシプロパノール、乳酸1－メントル、メントグリセリンケタール、コハク酸メントル、グルタル酸メントル、グルタル酸ジメントルおよびN－メチル－2，2－イソプロピルメチル－3－メチルブタンアミドから構成される群から選択される少なくとも1

種である請求項3または4に記載の感覚刺激組成物。

[請求項6]

前記温感成分が、バニリルエチルエーテル、バニリルプロピルエーテル、バニリンプロピレングリコールアセタール、エチルバニリンプロピレングリコールアセタール、カプサイシン、ギンゲロール、バニリルブチルエーテル、4-(1-メントキシメチル)-2-フェニル-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3',4'-ジヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(2'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(4'-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、4-(1-メントキシメチル)-2-(3'-メトキシ-4'-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン、バニリンアセタール類、トウガラシ油、トウガラシオレオレジン、ジンジャーオレオレジン、ノニル酸バニリルアミド、ジャンプーオレオレジン、サンショウエキス、サンショールーI、サンショールーII、サンショウアミド、黒胡椒エキス、カビシン、ピペリンおよびスピラントールから構成される群から選択される少なくとも1種である請求項3または4に記載の感覚刺激組成物。

[請求項7]

請求項1に記載の式(I)で表される(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを、香料組成物の全重量に対し0.001~90重量%含む香料組成物。

[請求項8]

(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの3位の水酸基の光学純度が50%e.e.以上である請求項7に記載の香料組成物。

[請求項9]

請求項1に記載の式(I)で表される(3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルを製品の全重量に対し0.0001~30重量%含み、飲食品、化粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物及び医薬品か

ら構成される群から選択される製品。

[請求項10] (3S)-3-ヒドロキシブタン酸-1-メンチルの3位の水酸基の光学純度が50% e. e. 以上である請求項9に記載の製品。

[請求項11] 請求項3または4に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し0.001~90重量%含む香料組成物。

[請求項12] 請求項5に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し0.001~90重量%含む香料組成物。

[請求項13] 請求項6に記載の感覚刺激組成物を、香料組成物の全重量に対し0.001~90重量%含む香料組成物。

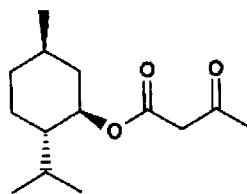
[請求項14] 請求項3または4に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し0.0001~30重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物及び医薬品から構成される群から選択される製品。

[請求項15] 請求項5に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し0.0001~30重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物および医薬品から構成される群から選択される製品。

[請求項16] 請求項6に記載の感覚刺激組成物を、製品の全重量に対し0.0001~30重量%含み、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物および医薬品から構成される群から選択される製品。

[請求項17] 式(II)：

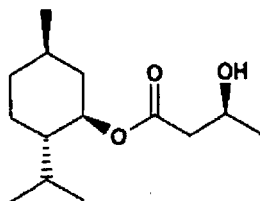
[化2]



(II)

で表されるアセト酢酸1-メンチルを不斉水素化する工程を含む、式(Ⅰ)：

[化3]



(I)

で表される (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - l - メンチルの製造方法。

[請求項18]

l - メントールとアセト酢酸メチルの混合物を無触媒またはプロトン酸触媒の存在下、無溶媒または炭素数 5 ~ 8 の脂肪族炭化水素中でエステル交換することによりアセト酢酸 l - メンチルを合成する工程を含む請求項 17 に記載の (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - l - メンチルの製造方法。

[請求項19]

請求項 17 に記載の式 (I) で表される (3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - l - メンチルを、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に添加することにより、香料組成物、飲食品、香粧品、日用・雑貨品、口腔用組成物または医薬品に冷感を与える方法。

[請求項20]

(3 S) - 3 - ヒドロキシブタン酸 - l - メンチルの 3 位の水酸基の光学純度が 50 % e. e. 以上である請求項 19 に記載の方法。