

## フェノールフタレインの構造研究の歩み

野口 大介

長崎大学大学院工学研究科教育研究支援部 (〒852-8521 長崎県長崎市文教町 1-14)

\* a.chemist.noguchi.d@gmail.com

### A historical overview of studies on the structures of phenolphthalein

Daisuke NOGUCHI

Division of Education and Research Support, Graduate School of Engineering, Nagasaki University

(Bunkyo-machi 1-14, Nagasaki 852-8521, Japan)

(Received September 11, 2021; Accepted October 4, 2021)

#### Abstract

Phenolphthalein, one of the well-known acid-base indicators commonly used in chemical education and analytical technology, has various applications in industry, such as in carbonation testing on concrete. Previously, its structural changes in different pH solutions have remain somewhat unclear, and, regrettably, there has been no review article dealing with that. In this historical overview, I describe the details, including its confusion. Phenolphthalein, noted as  $H_2PP$ , is a diprotic acid that dissociates  $H^+$ , producing  $HPP^-$  and  $PP^{2-}$ .  $HPP^-$  has a structure of the lactone-ring and, possibly, ring-opened carboxylate. Around the 1940s, due to a misunderstanding of resonance theory, ring-opened  $HPP^-$  was commonly accepted; however, after the 1980s, probably to avoid the complexity, the representation of  $HPP^-$  itself tended to be ignored. By contrast, before the 1980s,  $PP^{2-}$  was consistently shown only as a ring-opened form. After that, however, it was understood that some  $PP^{2-}$  could exist as a ring-closed structure in a solution and a solid state because of the strength of the lactone ring as compared with the sulfophthalein dyes. Although inclusion compounds, with  $PP^{2-}$  with  $\beta$ -cyclodextrin and a metal complex, were reported, their X-ray crystal analyses have not yet been reported. Since the idea of  $PP^{2-}$  as a lactone form seems not to have been accepted commonly yet, it would be helpful to compare it with research in clathrate chemistry, where ring-closed  $PP^{2-}$  is widely known.

**Key words:** acid-base indicator, chemical structure, lactone, triphenylmethane dye.

#### 1. はじめに

フェノールフタレインは、1871年に Baeyer によって発見され [1], 以降、化学教育・分析技術の分野において幅広く学ばれている、代表的な酸塩基指示薬の一つである [2,3]。フェノールフタレインは、色の変化によって物質の液性を視覚的に知り、中和滴定の終点を観察するのに用いられるのみにとどまらず、例えば反応速度について学ぶための題材など、教育研究における教材開発のための素材として [4-20], さらに工業的には、コンクリートの炭酸塩化検査やその他の応用研究にもさまざまに活用されている [21-38]。

フェノールフタレインは水溶液の pH によって色と分子構造が変化する。その説明として代表的なものを図 1 に示す。フェノールフタレインは二塩基酸であり (その意味では  $H_2PP$  と表記する)、水溶液が酸性から塩基性になるにしたがって、電氣的に中性な分子(A)のフェノール性ヒドロキシ基が電離して 1 価の陰イオン(B)に変化し、さらにもう一つのフェノール性ヒドロキシ基が電離するとともに、ラクトン (環状エステル) 構造の開環により 2 価の陰イオン(C)へと変化する。このとき、2 つのベンゼン環を結びつける中心炭素原子が  $sp^3$  混成から  $sp^2$  混成へと変化し、2 つのベンゼン環が共役していない状態から共役した状態へ変化することで

電子状態も大きく変化し、色が無色から赤色に変化すると考えられる[39-42]。そしてさらに強塩基性になると、中心炭素原子への水酸化物イオン  $\text{OH}^-$  の求核付加反応が起こり、3 価の陰イオン(D)へと変化する[2,43-45]。

こうした状況は化学教育的に問題があるのではないかと考えられる。

フェノールフタレインの利用において必ず観察される色の変化は、その構造変化に直接起因するものであり、指導者がフェノー

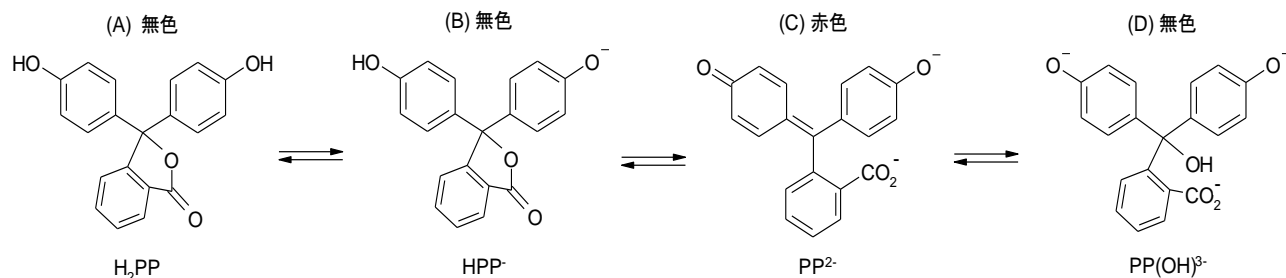


図1. 溶液の pH 変化 (左から、酸性→塩基性) によるフェノールフタレインの、現在において一般的な構造変化。

同じく汎用される酸塩基指示薬であるメチルオレンジと同様、pH 変化によるフェノールフタレインの構造変化もこうして概説されてきた[2,46]にも関わらず、一方で、フェノールフタレインについては、その構造変化に対し、あまり注目されてこなかった、との指摘もある[47]。しかしこの指摘は不正確であり、後述するように、実際のところ、フェノールフタレインの構造変化

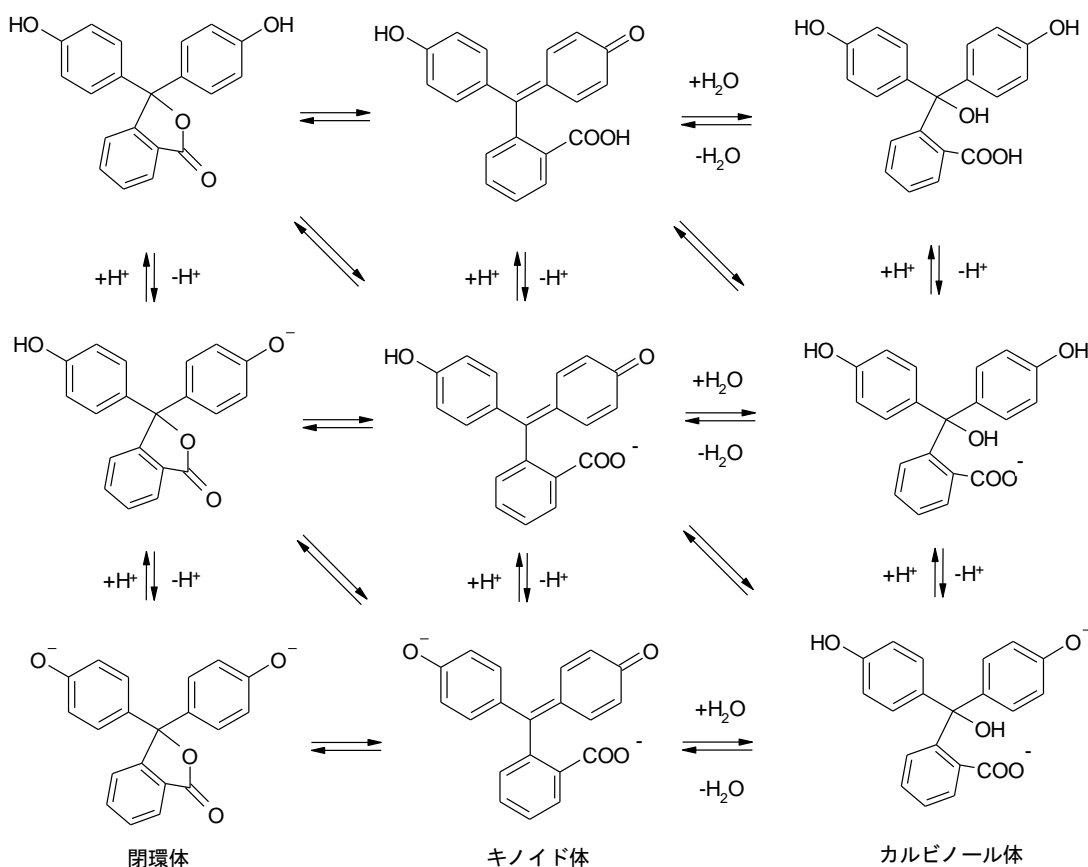


図2. フェノールフタレインおよびその類縁体 (カルボカチオン種と  $\text{PP}(\text{OH})^{3-}$  は除いている) の平衡状態において考え得る構造 (Hanai, 2016 [48]; Mchedlov-Petrosyan, 2019 [49]を改変)。

は様々なアプローチでいくつも研究されてきたのであって、溶存状態において、図1に示したのものよりも多くの構造異性体および類縁体を取る可能性がこれまでに指摘されており[48,49] (図2)、なかには誤解に基づくと思われる内容や妥当性を欠くもの、ならびに互いに整合しない報告も存在することが理解を阻んでおり、

ルフタレインの構造変化に関する正しい知識を持ち、理解しておくことは、実験結果の適切な解釈にとって、(場面にもよるが) 必要な基本事項として重要であるだろう。にもかかわらず、これほど有名な化合物にしては意外なことであるが、これまでにフェノールフタレインの pH による構造変化に関する研究をその歴史

的文脈に置きつつ網羅的に総説した報文は管見の限りでは存在しない。そこで、フェノールフタレインの pH 変化に伴う構造変化に関する研究を、歴史を辿りつつ古いものも含めてできる限り取り上げて比較・検討した内容を示すことで、フェノールフタレインを利用する中等教育や大学初年次教育における技術・教育および化学の、基礎および応用研究における理解を促す文献をまとめ、ここに報告する。

## 2. 1940 年頃のフェノールフタレイン構造の理解

ACS (アメリカ化学会) の *Journal of Chemical Education* に掲載された Peters, Redmon (1940) [50] には、指示薬の作用の解釈において教師を援助する提案を行うとして、以下の反応式 (図3) とともに、その構造変化がおおむね次のように説明されており、当時の理解を伺い知ることができる。

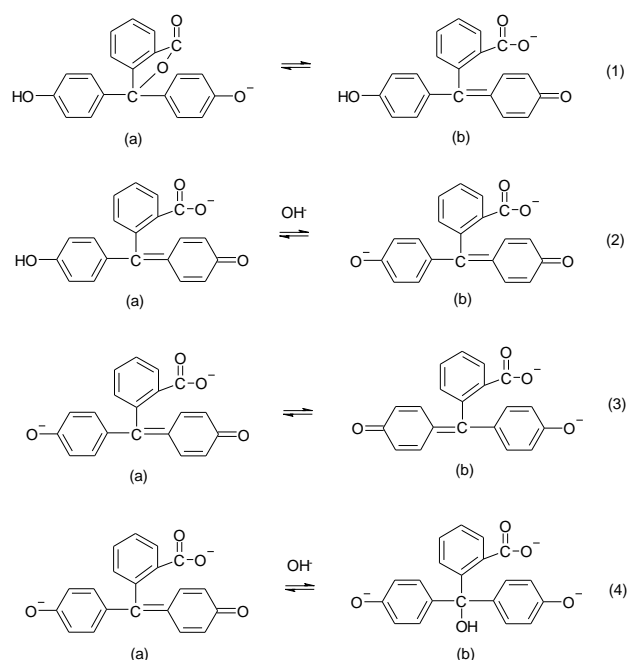


図3. Peters, Redmon (1940) [50] に示されているフェノールフタレインの構造変化を表す反応式。

『フェノールフタレインに最初の 1 等量目の塩基 (水酸化物イオン) を作用させたときに、ラクトン環が開くのか、あるいはフェノール性ヒドロキシ基の H<sup>+</sup> を中和することとどまるのか? 我々は, Kober, Marshall (1911) [51] に示されるように、最初の 1 等量目の塩基は、フェノール性ヒドロキシ基の水素原子に作用し、酸素原子に電荷を残すと仮定する (図3の(1a))。しかしながら、このような変化はラクトン環を壊し、図3の式(1)に示されるように電荷をカルボキシ基に移動させることを必要とする (We assume, as did Kober and Marshall (1911), that the first equivalent of base acts on a phenolic hydrogen leaving a charge on the oxygen as shown in (1a, Fig.3). It would appear that the phenolic form of one phenolic group was in

equilibrium with the quinoid of the same group. Such a change, however, calls for the breaking of the lactone ring, and the shifting of the charge to the carboxyl as is shown in equation (1)) 』。

当時の理解と現代における一般的な理解とが異なる点として、フェノールフタレインが H<sup>+</sup> を 1 つ失って生成する 1 価の陰イオン種は、現在一般的な文献ではラクトン環が開いていないフェノキシドアニオン (図1の(B)=図3の(1a)) のみで示されるのに対し、ラクトン環が開いたキノイド体 (図3の(1b)) との間で化学平衡が生じている、と考えられていたことが注目される。当時と現在とで、なぜこのような違いがあるのだろうか?

ラクトン環が開く前のフェノキシドイオン (図3の(1a)) と、環が開いたキノイド体のカルボン酸イオン (図3の(1b)) とを見比べてみよう。フェノールとカルボン酸はともに弱酸であるが、酸の強さは、高校化学や大学有機化学などで学ばれる基本的な知識によると、「カルボン酸>フェノール」である。すなわち、フェノールとカルボン酸とが水溶液中で共存する場合には、フェノールよりもカルボン酸の方が H<sup>+</sup> を失って陰イオンとして存在しやすい。このことから、HPP<sup>-</sup> は、より弱い酸であるフェノールが H<sup>+</sup> を失ったフェノキシドイオン(1a)としてよりも、より強い酸であるカルボン酸が (形式的に) H<sup>+</sup> を失って生成するカルボン酸イオン(1b)の方として存在しやすい、と考えるのは、(ラクトン環の開環がスムーズに進むのであれば)それほど不自然なことではないだろう。

さらに、図3の(1b)は(1a)とは異なり、中心炭素原子が sp<sup>2</sup> 混成になることで分子全体に共役系が広がっていることも注目される。1933年に提唱された共鳴理論 (Pauling, Wheland, 1933) [52] を踏まえて考えれば、(1b)では(1a)よりも大きな共鳴エネルギーによる安定化が生じていると考えられた可能性もあるのでないだろうか。Peters, Redmon (1940) [50] は、彼らの論文の導入部で Wheland, Pauling (1935) [53] を引用し、『分子のどの点に作用しても、他の点の電子状態が変化することを数学的に示した Wheland, Pauling (1935) [53] の論文は刺激的である』としており、共鳴理論に基づく思考がなされていると考えることは合理的だろう。なお、HPP<sup>-</sup> の色は、無色あるいは淡いピンク色であるとされる[2]。

以上をまとめると、現在一般的な文献では、HPP<sup>-</sup> の構造は(1a)のフェノキシドアニオンのみで表されているが、(1a)の状態が無色、(1b)の状態で淡いピンク色であって、これら2つの化学種は、(1940年当時の考えと同様) 平衡状態で存在するのであるが、煩雑になるのを避けるなどの理由から(1b)が省略されている、と考えるべきではないだろうか。現在のほとんどの化学者から見れば、図3の(1b)で表される化学種は、(1a)とは異なり中心炭素原子を介して共役系が分子全体に広がっており、比較的視光線を吸収できる構造に変化したと考えるだろう。このことが、HPP<sup>-</sup> の構造として、開環した(1b)ではなく、共役系が狭く、色が無色としか考え得ない(1a)で表すように向かわせた可能性も考えられる。

引き続き、Peters, Redmon (1940) [50] の一部を、次に引用する。『2 当量目の塩基は、図3の式(2)で示されるように、二つ目のフェノール性ヒドロキシ基の水素原子に作用して、酸素原子に電荷

を残す。共鳴形式は式(3)で与えられる。電子対のスウィングは、変化を行うために必要なすべてのことである。赤色の物質に酸を加えると逆の変化が起こる。キノイド型ではない方の酸素 (=フェノキシド酸素) (2b)に1つの水素イオンが結合し、すぐに(2a)が形成され、共鳴が停止して無色になる(下線は筆者による)。3等量目の塩基を添加すると、中央の炭素原子に水酸化物イオンが結合したカルビノール体が生成することでキノイド型は消失し、共鳴が起これらなくなって色が失われる。この変化を式(4)に示す(The second equivalent of base acts on the second phenolic hydrogen, leaving a charge on the oxygen as pictured in equation (2)). The part of the compound containing the two phenolic groups is now symmetrical and resonance is possible. The resonance forms are given in (3) and show a charge alternately appearing on each phenolic oxygen. The swinging of electron pairs around six atoms, five carbons, and one oxygen, is all that is necessary to make the change. The third equivalent of base adds a hydroxyl ion to the central carbon atom forming carbinol and causing the disappearance of quinoid form and the loss of color. Resonance would be prevented because there is no longer the flexible pair of electrons in the double bond. The action would be expected to be slow. The change is pictured in equation (4)』。

下線を引いた部分にあるような、色が消失する理由を共鳴の停止に求めている記述は、共鳴理論に対する誤解、すなわち、共鳴構造 3a と 3b が分子の实在の過渡状態であり、分子はそれらの共鳴構造の間の平衡構造として存在しており、電子が移動するとき可視光が吸収されるのだ、という誤解によるものであろう。そしてこのような誤解により、当時の人々は、図3の(1b)の化学種は、式(3)の化学種とは異なり、フェノール部位の2つのベンゼン環の間で共鳴が起こっておらず、この化学種の色は無色だ、と考えていたのかもしれない。現在の化学者は(1b)に対し、可視光を吸収しようと見て、水溶液中に存在する可能性を否定的に感じるだろうが、その考えは、Peters, Redmon (1940) [50]には生じなかったはずである。ちなみに式(3)を共鳴理論への誤解のないように書き直すと、図4のようになる[54]。

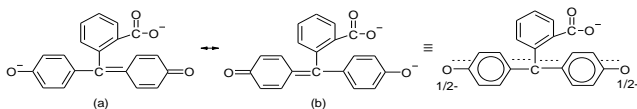


図4. 図3の式(3)を修正したもの。

### 3. 1980年代までのフェノールフタレイン構造の理解

1940年頃に見られるようになったフェノールフタレインの構造変化を表す記述は、以降、教科書の知識として確立されていった(Berger, 1981) [55]。

一方で、別の教科書において、例えば Day, Underwood (1967) [56] は、HPPにさらに水分子が1つ付加したカルビノール体(図5)の存在を記述した[57]。文献調査の限り、この1価カルビノールアニオンの構造は、例えば、Ziegler, Sterk (1969) [58]に言及されてい

るが、おそらくは新たな実験結果に基づいて決定されたというものではなく、最近の文献でこの構造を示しているものは、Mchedlov-Petrosyan (2019) [49]以外には見受けられず、このような構造となる根拠について記述したものがないか確認したが、管見の限りでは見付けることはできなかった。以下では、1価のカルビノールアニオンが、Day, Underwood (1967) [56]に示されたであろう理由を、歴史的な文脈に焦点を当てながら推測したい。

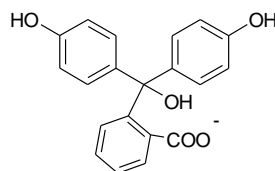


図5. HPPにさらに水分子が1つ付加したカルビノール体の構造[56]。

可視光が吸収されて色が付いて見えるのは極限構造間の共鳴により電子対が移動するためであるという誤った認識(Peters, Redmon (1940) [50])は、その後、人々の間で共鳴理論の正しい理解が広がるにつれて、完全ではないにせよ次第に姿を消していっただろう。そうした中で、図3の(1b)で表される化学種は、(1a)とは異なり、中心炭素原子を介して2つのベンゼン環が共役系を形成しており、可視光を吸収する構造であって、この物質の色が無色あるいは淡いピンク色であるという実測結果とは整合しないのではないかと、当時の人々に考えられたのかもしれない。OHが中心炭素原子に求核付加し、カルボニル基がH<sup>+</sup>を受け取ってヒドロキシ基になったカルビノール体では、中心炭素原子はsp<sup>3</sup>混成であり、2つのベンゼン環の間には共役系が広がっておらず、このような電子状態であれば、可視光が吸収される可能性はほとんどなく、この物質の色が無色あるいは淡いピンク色であるという実測結果と整合するだろう。加えて、フェノールはカルボン酸よりも弱酸であることから、分子内でカルボキシラート基とフェノール性ヒドロキシ基は共存するため、酸の強弱の要件をも満たす構造である。

しかし、Day, Underwood (1967) [56]が記載したカルビノール体の1価アニオンの存在が、人々の間に普及したと判断することは出来ない。例えば、Lalanne (1971) [59]とBerger (1981) [55]に示されたpHによるフェノールフタレインの構造変化の図には、Day, Underwood (1967) [56]が記載した構造はなく、図3の式(1)の化学平衡と同じものが依然として示されている。Berger (1981) [55]によれば、フェノールフタレインのDMSO溶液を水酸化ナトリウム水溶液で滴定した際の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル測定から、フェノールフタレインからH<sup>+</sup>が一つ解離して生じる1価アニオン種はカルビノール体ではなく、図3の(1a)のラクトン環を有するフェノキシドアニオンと、(1b)に示されるラクトン環が開環したカルボン酸アニオンの両方の化学種のもので解釈できる実験結果が得られた。一方、同じく1980年代の別の文献の中で示された構造変化は、例えばTaguchi (1986) [60]は1段階目に生成する化学種HPP<sup>-</sup>の構造式を開環体のみで表記し、さらにWitke (1983) [42]やNicholson (1989) [44]が示したのは、HPP<sup>-</sup>の存在そのものが省略されたもの

である。背景には、フェノールフタレインが塩基により中和されたときの1段階目に生成する化学種の構造に存在する複雑さを回避する考えがあるのでないだろうか。そしてこのような複雑さを回避しようとの姿勢によるであろう表記は、その後の多くの化学教育系の文献にも見られ、おおむね現在にまで、この流れが引き継がれている。しかしながら、おそらくHPPが省略された弊害として、フェノールフタレインからH<sup>+</sup>が1つ解離して生じるHPP<sup>-</sup>や、2つ解離して生じるPP<sup>2-</sup>の構造式表記に混乱が生じていると見受けられる事案が散見される（これらの指摘については後述する）。

この後、フェノールフタレインの構造変化の更なる挑戦は、引き続きさまざまな手法によって続けられていくことになる。

#### 4. 紫外・可視吸収スペクトルと分子軌道計算

1990年代になって、フェノールフタレインの各化学種(H<sub>2</sub>PP, HPP<sup>-</sup>, PP<sup>2-</sup>およびPP(OH)<sup>3-</sup>)の紫外・可視吸収スペクトル測定と分子軌道計算が報告された。尾関ら(1993)[57]は、紫外・可視吸収スペクトル解析からの生成分布曲線を得るとともに、半経験的分子軌道計算の結果とともに、それらの構造を特定化した、としている。それによると、HPP<sup>-</sup>は他の化学種に比べて存在する割合が小さく、最大でも20%である。そして実測された紫外・可視吸収スペクトル(濃度5.1×10<sup>-5</sup> mol dm<sup>-3</sup>)と、半経験的分子軌道計算(MNDO法, PM3法およびCNDO/S法)で得られた光吸収線スペクトルとの比較から、HPP<sup>-</sup>の分子構造で、優先的であるのはラクトンが開環したものではなく、ラクトン構造を保持したものであると推定されている。そして、ラクトン環は切れやすく、開環したカルボン酸イオンに変化することで水素イオンの解離が起こり、PP<sup>2-</sup>への変化が進みやすくなるとしている。さらに、PP<sup>2-</sup>では、4つの可能な構造を示しつつ、電荷が非局在化している構造(図4)で、実測のスペクトルと分子軌道計算による線スペクトルが最もよく類似し、キノイド構造であれば示すであろうC=Oに相当するラマンシフトが観察されていないこと(Chattopadhyay et al.(1989)[62])と合致している、としている。すなわち、HPP<sup>-</sup>やPP<sup>2-</sup>に関する尾関ら(1993)[57]の見解は、従来のものを踏襲しているといえる。

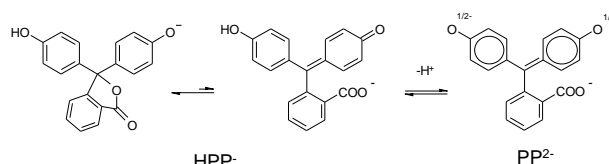
ところがその後発表されたTamura et al.(1996)[61]では、それまでの考えを一部否定する見解が登場することとなった。彼らは、(別のフタレイン系色素とではなく)スルホフタレイン系色素で明らかとなった構造との比較、および紫外・可視吸収スペクトル測定に基づいた持論「カルボン酸は弱酸でラクトンを作りやすく、立体障害も少ないので、フェノールフタレインのラクトン環は非常に安定で開裂に抵抗し、開環した無色の分子種PP<sup>2-</sup>も一部残っている」を新たに展開したのである。

まとめると、尾関らの説(1993)[57]やそれ以前の説では、長年にわたって「HPP<sup>-</sup>のラクトン環は切れやすく、PP<sup>2-</sup>はラクトン環が開裂し電荷が非局在化した構造で存在している」とされてきたのに対して、Tamura et al.(1996)[61]の説では、「HPP<sup>-</sup>はラクトンの

ままであり、PP<sup>2-</sup>でもなお全体のうち一部はラクトン環が切れずに残っている」とされたことになる(図6)。

このように、フェノールフタレインのラクトン環の開環のしやすさに関する見方が、「切れやすい」から、「一部は切れずに残っている」へと大きく変化したことになる。この見解への反論は、管見の限り、出されていないようである。

##### 尾関ら(1993)[57]の説



##### Tamura et al. (1996)[61]の説

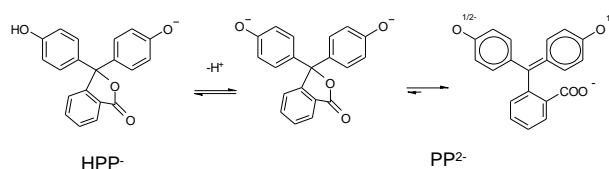


図6. HPP<sup>-</sup>に対する2つの説[57,61]における化学平衡の違い。

#### 5. X線構造解析、赤外およびラマンスペクトル解析

上述のNMRスペクトルおよび紫外・可視分光学的研究が行われた後になって、フェノールフタレインの単結晶X線構造解析がようやく報告された。フェノールフタレイン(H<sub>2</sub>PP)はいずれも結晶中においてラクトン構造を有することが確認されている

(Fitzgerald, Gerkin(1998)[63]; Sugiura et al.(1999)[64])。図7に、Fitzgerald, Gerkin(1998)[63]が報告したフェノールフタレイン(H<sub>2</sub>PP)の結晶中における分子構造を示す。

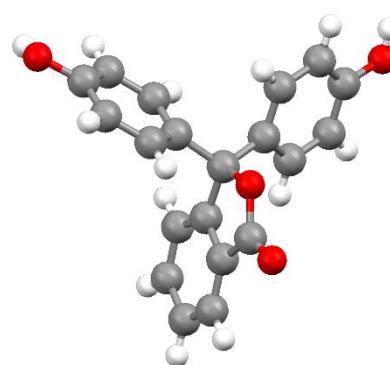


図7. フェノールフタレイン(H<sub>2</sub>PP)の結晶中における分子構造(白色が水素原子、灰色が炭素原子、赤色が酸素原子を表す)[63]。

その後、Kunimoto et al.(2001)[65]は、フェノールフタレインとそのジアニオンPP<sup>2-</sup>(ナトリウム塩及びカリウム塩)の固体および水溶液中における、赤外線およびラマンスペクトル測定を報告した。

ところが、その論文では、驚くべきことに、『興味深いことに、PP<sup>2-</sup>のベンゼノイド型の存在は現在まで一度も言及されていない

(Interestingly, the existence of the benzenoid  $PP^{2-}/B$  form has never been referred up to the present)』と述べられている。尾関ら[57]が1993年の報文で検討し、Tamura et al.が1996年にその存在を示唆する報告を出した[61]にも関わらず、である。

Kunimoto et al. (2001) [65]は、重水素化したフェノールと  $^{13}C$  をカルボニル炭素に有する無水フタル酸から重元素化されたフェノールフタレインを合成し、NaOH または KOH との反応で  $PP^{2-}$  の塩を得た(重元素化されていないフェノールフタレインの  $PP^{2-}$  塩は、市販のフェノールフタレインから調製された)。これらの赤外線およびラマンスペクトル測定を行ったところ、水溶液および固体状態におけるスペクトルは類似しており、 $Na_2PP$  の固体はキノノイド型とベンゼノイド型の混合物からなり、水溶液中でこれらが互いに平衡状態にあるとされた。なおこれは、Kunimoto et al. (2001) [65] は意図していないが、Tamura et al. (1996) [61] の見解を支持する内容である。

## 6. 多数の計算プログラムによる解析

最近になって Hanai (2016) [48] は、フェノールフタレインを含む多数のフタレイン系色素およびスルホフタレイン系色素において、電子遷移により吸収される紫外線・可視光の波長を多数の計算プログラムで計算した。計算が行われたフェノールフタレインとその開環型の構造異性体およびアニオン種 ( $PP^{2-}$  および  $PP(OH)^{3-}$ ) の構造と化学変化を、図7に示す。Hanai (2016) [48] の計算結果によると、これらすべての種類の化合物のスペクトルを正確に予測するプログラムは存在しないことが示された。

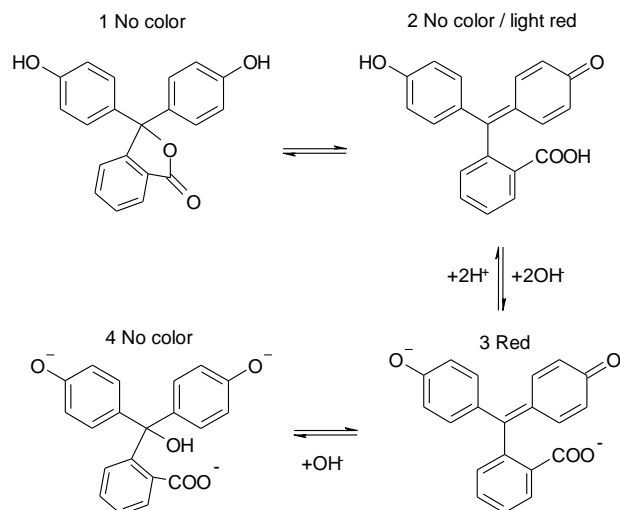


図7. フェノールフタレインの解離(Hanai (2016) [48]を一部改変)。

ところで、これらの構造式のうち、図7の2で示されるフェノールフタレインの構造異性体である中性の開環体は、既報の文献には見られないものであり、できる限り文献調査を行ったが、その存在を示す報告は見つからなかった(構造変化を表す元の図の一部には、 $OH^-$ をOHと表記するなどの明らかな誤りも散見さ

れた)。もし4つの構造式でフェノールフタレインの構造変化を表したいのであれば、普通は、「 $H_2PP \rightarrow HPP^- \rightarrow PP^{2-} \rightarrow PP(OH)^{3-}$ 」の4つで表すのではないだろうか。しかし、Hanai (2016) [48]は、1価のアニオンの代わりに、電気的に中性なフェノールフタレインの構造異性体に換えたものを示しているのである。本来は1価のアニオン種の構造式とすべきところ、間違えて電気的に中性な分子を書いてしまったのではないかと、そしてこの初歩的な間違いを誘発してしまった理由は、前述したように、1980年代以降、1価のアニオン種  $HPP^-$  を省略する書き方が広まった中で、最近はその理由(複数の構造を取り得る煩雑さを避けるためなど)を知る機会が減ってしまったからではないかと、推測される。

このように、Hanai (2016) [48]は、尾関ら(1993) [57]が考察した  $HPP^-$  はもとより、加えて Tamura et al. (1996) [61] や Kunimoto et al. (2001) [65] が存在を示唆したラクトン環を保持した  $PP^{2-}$  の異性体にも全く触れておらず、先行研究を適切に踏まえた報告とみなすことは、残念ながら難しいのではないかと考えられる。

## 7. フェノールフタレインの包接化合物

フェノールフタレイン構造研究の切り口の一つとして、ここではフェノールフタレインの包接化合物を取り上げたい。

アルカリ性水溶液中において赤色を示すフェノールフタレインの開環型ジアニオン  $PP^{2-}$  は、グルコース分子7つが環状に結合した  $\beta$ -シクロデキストリン (CD) に取り込まれると、無色の開環型の  $PP^{2-}$  となり(例えば、Basappa et al. (1998) [66]; Bender, Komiyama (1978) [67]; Buvári et al. (1988) [68]; Kuwabara et al. (1998) [69]; Taguchi (1986) [60]; Taguchi (1992) [70])、化学教育における実践も報告されている(例えば、Khalafi et al. (2016) [71]; 桑原 (2008) [28]; 米沢 (2021) [20]; Zarzycki, Lamparczyk (1996) [72])。

$\beta$ -シクロデキストリンに包接された無色の  $PP^{2-}$  は、価数は2価のままラクトン環を形成していることが、Taguchi (1986) [60] によって  $^{13}C$  NMR 分光測定によって示されている(図8)。同様に、ラクトン環を形成した無色の  $PP^{2-}$  は、 $\beta$ -シクロデキストリンのみならず、2,3,6-O-トリメチル- $\beta$ -シクロデキストリンおよび  $\gamma$ -シクロデキストリン (Gelb et al. (1995) [73])、水に可溶性  $\beta$ -シクロデキストリン (Glazyrin et al. (2004) [74])、ポリ(N-ビニルピロリドン) (PVP) 高分子鎖に結合した  $\beta$ -シクロデキストリン (Trellenkamp, Ritter (2010) [75])、そして、2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンにも包接されることが (Spiridonov et al. (2016) [76])、さらに、空隙を有する金属錯体内にも存在すること (Takezawa et al. (2015) [47]) が示されてきた(図9)。しかしながら、フェノールフタレインのジアニオン種  $PP^{2-}$  あるいはモノアニオン種  $HPP^-$  の包接化合物の結晶構造解析結果は、筆者による文献調査によれば、依然として報告されていない。

なお、 $\beta$ -シクロデキストリンに、フェノールフタレインのジアニオン種  $PP^{2-}$  ではなくモノアニオン種  $HPP^-$  が取り込まれるとの記述もあるが (Khalafi et al. (2016) [71]; Khalafi, Rafiee (2013) [77])、元論文の記述内容からは、2価ではなく1価のアニオン種である

という特段の理由は見い出せなかった。これは、2 価のものを表記すべきところ、誤って1 価アニオン種を示してしまった事例ではないだろうか。理由は、Hanai (2016) [48]と同じく、1980 年代以降に1 価アニオン種を省略する書き方が広まった弊害で、1 価のアニオン種 HPP<sup>-</sup>を省略している既存の文献の背景への理解が十分でなく、PP<sup>2-</sup>とHPP<sup>-</sup>を混同してしまったためではないか、と推測される。

もっとも、モノアニオン種 HPP<sup>-</sup>ではなくジアニオン種 PP<sup>2-</sup>でなければ包接されないという理由には化学的にはないはずである。水溶液中でPP<sup>2-</sup>がラクトン環を保持した開環構造の状態でも存在しているとの興味深い示唆 (Kunimoto et al. (2001) [65]; Tamura et al. (1996) [61]; 田村, 前田 (1997) [78]; 田村 (2005) [79]) が報告されているものの、いまだ、それを示す報告事例の数自体は少ない。こうした現状において、化学平衡の状態において存在する割合の小さな1 価のアニオン種 HPP<sup>-</sup>を、もしも包接し、観測することに成功できれば、フェノールフタレインの化学構造の理解の深化に貢献する成果となるだろう。今後、1 価アニオン種 HPP<sup>-</sup>の包接と、包接された HPP<sup>-</sup>と同様な開環構造が水溶液中でも化学平衡の状態で存在しているかを確認する研究がなされることが、大いに期待される。

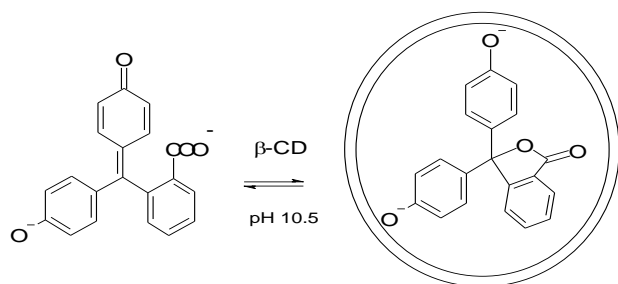


図8.  $\beta$ -シクロデキストリン (CD) に包接されるフェノールフタレインのジアニオン種 PP<sup>2-</sup>の模式図[60].

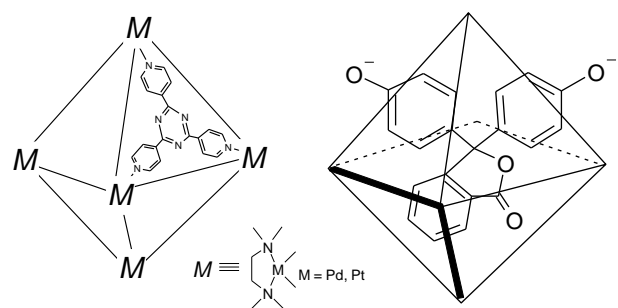


図9. 空隙を有する金属錯体 (左; 一部を略して表記) とそこに包接されたフェノールフタレインのジアニオン種 PP<sup>2-</sup> (右) の模式図 (Takezawa et al. (2015) [47]を一部改変) .

## 8. フェノールフタレインの高圧下における構造変化

最近になって、フェノールフタレインの結晶に高圧 (~14 GPa) を印加することで結晶状態での開環反応を誘起することに成功した研究が報告された (Deng et al. (2019) [80])。それによると、フェノールフタレインの結晶をダイヤモンドアンビルセルに入れて静水圧を印加し、UV-Vis 吸収スペクトルが測定されたところ、圧力が7 GPa に達すると、約530 nm に新たな吸収バンドが観測され、さらに圧力を14 GPa まで上げると、出現した吸収帯の強度は劇的に増加し、吸収極大は約550 nm にレッドシフトした。

ただ、この報告を読む限り、高圧下で塩基が加えられたわけではないため、おそらく図1のような脱プロトン化したジアニオン種 PP<sup>2-</sup>が生成したために赤色へ変化したのではないだろう。この場合、生成した化学種としては、平面性が高く、イオン化して分子間相互作用が大きくなると思われるカルボカチオン-カルボン酸アニオン双性イオン (図10左)、あるいはフェノール性ヒドロキシ基の水素イオンがカルボン酸イオンに転移した非イオン化分子 (図10右および図7にても既出) の2つが推測できる。しかしながら、H<sub>2</sub>PPの赤色の化学種の化学構造の詳細については、Deng et al. (2019) [80]には示されていない。また、文献[80]によると、減圧過程では、吸収ピークが515 nm にブルーシフトし、同時に強度も低下したとされ、逆反応は完全ではなく、圧力解除後も淡い赤色の結晶となって、515 nm に吸収ピークが残ったとのことである。

フェノールフタレイン結晶の昇圧過程と降圧過程の吸収スペクトルには違いがあるということが、生成する開環体の構造の違いに由来する可能性があるかどうかに関し、Deng et al. (2019) [80]は全く触れられておらず、今後、こうした観点から化学種の構造が探究されれば、興味深い成果が得られるのではないかと思われる。

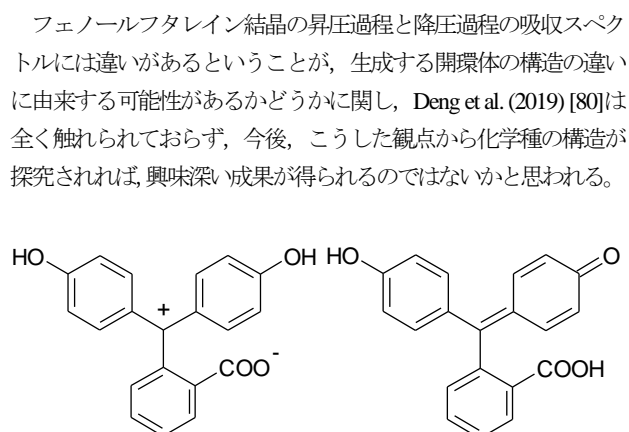


図10. 高圧下において赤色を示すフェノールフタレイン (H<sub>2</sub>PP) の開環体として考え得る構造 (左はカルボカチオンとカルボン酸アニオンの双性イオン, 右は非イオン化分子) .

## 9. まとめと今後の課題

20 世紀前半から現在にわたる水溶液中の pH 変化などに伴うフェノールフタレインの構造変化に関する研究史を概観してきた。時代を経るにしたがって、多くの研究によってフェノールフタレインの構造変化が一通りのものに収束してきたのではなく、むしろ、手法の増加により、さまざまな構造を取る可能性が複数示されてきたといえる。以下に、(A) それぞれの年代で、フェノールフタレインの構造は具体的にどのように理解されたのか、(B) フェノールフタレインの構造変化理解に関する現時点での到達点、

(C) フェノールフタレインの構造変化に関して、今なお未解明のことは何か、以下にまとめておこう。

(A) 1940年ごろまでは(現在でも一部には見られるが[81])、共鳴とその停止が、フェノールフタレインの発色および脱色に関与しているとされ、その後しばらくは、水分子が付加したカルビノール体がフェノールフタレインの変色に関与している可能性も取り沙汰された。1990年代には、フェノールフタレインのジアニオン種  $PP^{2-}$  に対し、従来の「ほとんど開環して存在する」から「一部は開環せずに存在する」という見方が、新たに提起された。

(B) 1998年というかなり遅い時期になってようやく、X線結晶構造解析により、閉環体の  $H_2PP$  の構造が明らかとなった。

(C) アニオン種の閉環体 ( $PP^{2-}$ ) を包接した複合体の研究が漸進的に行われてきたが、いまだに、開環体と閉環体の別を問わず、 $PP^{2-}$  および  $HPP$  の結晶構造解析に成功した事例は報告されてはならず、結晶を高圧にした際の構造変化の詳細も不明である。

これらのことから、これからもフェノールフタレインの構造変化に関しては、研究対象としての魅力は決して衰えることがなく、将来的にさまざまに探究されていくのではないかと期待される。

一方で、残念でならないのは、それぞれの研究が、先行研究を適切にフォローし切れていないのではないかと、との疑問がぬぐえない側面が散見されることである。また、1価のアニオン種  $HPP^-$  の存在が省略された表記が広まった中で、最近はその理由が十分に知られていないためとみられる、混乱した表記が生じている懸念も、再度指摘しておきたい。化学教育で幅広く活用されている有名な化合物であるからこそ、学問的に不正確な内容が広がることには、きちんとした対応が求められるべきである。

ラクトン環を保持した無色の2価ジアニオン種  $PP^{2-}$  の存在は、 $\beta$ -シクロデキストリンとその類縁体や、最近では空隙を有する金属錯体との包接化合物の研究でも、多く明らかとされている。 $\beta$ -シクロデキストリン類や金属錯体内の  $PP^{2-}$  の結晶構造解析はまだ行われていないため、そうした探索を行うとともに、 $^{13}C$ NMR 分光スペクトル測定結果なども詳細に比較すること、あるいはDFT計算による各構造の安定性の評価などの研究が適切に行われれば、フェノールフタレインの構造変化への理解がさらに深められるのではないかと期待される。なお本稿では詳細に触れなかったが、フェノールフタレインが無水フタル酸とフェノールから生成する反応機構に関する初めての理論的研究も、最近になって報告されている (Yamabe et al. (2020) [82])。

20世紀から最近まで、フェノールフタレインの化学構造に関しては研究がいくつも進められてきた。こうしたことから、将来的にもフェノールフタレインの構造に関する研究は継続され、深められていくだろう。フェノールフタレインの構造変化に関する研究をそれぞれの歴史的な文脈に焦点を当てながら一通り集められたものとしては、おそらく本稿が初めての報告であると自負している。今後の基礎的および応用研究、ならびに化学教育の発展に対し、必要となる貢献を本稿が果たせるのではないかと期待される。

## 謝辞

匿名の査読者の方による慎重なご審査と、長崎大学大学院工学研究科の田原弘宣先生より温かい励ましをお寄せ頂いたことに、この場をお借りして感謝申し上げます。

## 引用文献・注

- 1) Baeyer, A., Ueber die Phenolfarbstoffe [About the phenol dyes], *Dtsch. Chem. Ges.*, Vol.4, No.2, pp.658-665 (1871)
- 2) 平松茂樹, 「化学」の授業で色の変化を見る—酸塩基指示薬を中心に—, *化学と教育*, Vol.65, No.8, pp.396-399 (2017)
- 3) 高田知哉, 化学反応の速度を理解させるための演示実験: 塩基性フェノールフタレイン水溶液の退色速度の測定, *千歳科学技術大学フォトニクス研究所紀要*, Vol.9, No.1, p.28 (2019)
- 4) 網本貴一, 第7章 化学教材の開発と学習指導 第4節 化学における教材活用の実例 第1項 身近な素材の活用, 磯崎哲夫(編), *教師教育講座* 第15巻, 中等理科教育 改訂版, 協同出版, pp.233-237 (2020)
- 5) Amimoto, K., Koga, N., Phenolphthalein as organic teaching materials: Small-scale preparation and modeling for some functional dyes, *Chem. Educ. J.*, Vol.13, No.1, Registration No.13-11 pp.1-7 (2009)
- 6) 藤岡和男, フェノールフタレインの強塩基性での退色—反応速度・平衡定数の研究, *化学と教育*, Vol.48, No.12, pp.824-827 (2000)
- 7) 藤岡和男, フェノールフタレインの過酸化水素による退色—反応速度の研究, *化学と教育*, Vol.49, No.9, pp.574-577 (2001)
- 8) 今井了一, 早野亨, 息が起す化学変化: 酸・塩基指示薬の色の変化, *化学と教育*, Vol.39, No.2, pp.151-153 (1991)
- 9) 伊東重徳, フェノールフタレイン・アルブミン複合体の変色メカニズムの解析, *化学と教育*, Vol.62, No.9, pp.458-459 (2014)
- 10) 川原田文, 根岸唯, 鈴木俊彰, フェノールフタレインおよびフルオレセインのハロゲン化による新しい酸塩基指示薬の合成, *横浜国立大学教育学部紀要. IV 自然科学*, Vol.1, pp.11-19 (2018)
- 11) 松岡雅忠, 大田友華, 井上正之, 酸化ホウ素系固体酸を用いたトリアリールメタン型色素の合成—色素の合成と生徒実験での活用—, *化学と教育*, Vol.65, No.11, pp.588-591 (2017)
- 12) 村井達生, 滴定とその基本的な原理: 高校化学での扱いを中心に, *化学と教育*, Vol.63, No.5, pp.242-245 (2015)
- 13) 中川徹夫, 酢酸およびアンモニアの電離平衡の移動に関するマイクロスケール実験で使用する酸塩基指示薬の濃度に関する考察—メチルオレンジ水溶液およびフェノールフタレイン溶液の有効濃度—, *神戸女学院大学論集*, Vol.64, No.2, pp.47-55 (2017)
- 14) 根岸唯, 川原田文, 鈴木俊彰, フェノールフタレインとフルオレセインのニトロ化による新しい酸塩基指示薬の合成, *横浜国立大学教育学部紀要. IV 自然科学*, Vol.1, pp.20-31 (2018)
- 15) 佐川演司, パソコンと自作投げ込み式吸光度計による反応速度の測定(II)—フェノールフタレインの平衡移動反応についての反応速度解析—, *科学教育研究*, Vol.33, No.2, pp.131-136 (2009)



- 16) 荘司隆一, 酸性・アルカリ性の水溶液, *化学と教育*, Vol.51, No.9, pp.544-545 (2003)
- 17) 鳥本昇, 新垣忠男, 反応速度論の一教材(2)—置換フェノールフタレインの退色反応—, *化学教育*, Vol.34, No.5, pp.424-426 (1986)
- 18) 米山裕, アンモニアの噴水, *化学と教育*, Vol.56, No.5, pp.222-223 (2008)
- 19) 米沢剛至, 指示薬を用いた, 色の変化を楽しむ実験 I, *化学と教育*, Vol.44, No.4, p.275 (1996)
- 20) 米沢剛至, 簡易比色計を用いた, シクロデキストリンの包接の測定, *化学と教育*, Vol.69, No.4, pp.174-176 (2021)
- 21) Ahn, K.-D., Kang, J.-H., Chi, K.-W., Park, K.-D., Lee, C.-W., Multi-regulated color tuning of a patterned polymer film incorporating pendant phenoxyquinones and phenolphthaleins, *Bull. Korean Chem. Soc.*, Vol.30, No.6, pp.1243-1244 (2009)
- 22) Chalitangkoon, J., Monvisade, P., Dual pH/thermal-dependent coloring polymeric dye through Mannich reaction of chitosan: Synthesis and characterization, *Carbohydr. Polym.*, Vol.223, No.1, p.115049(1-8) (2019)
- 23) Fleischmann, C., Cheng, J., Tabatabai, M., Ritter, H., Extended applicability of classical phenolphthalein: Color changing polymeric materials derived from pH-sensitive acrylated phenolphthalein derivatives, *Macromolecules*, Vol.45, No.13, pp.5343-5346 (2012)
- 24) Fleischmann, C., Ritter, H., Color indicator for supramolecular polymer chemistry: phenolphthalein-containing thermo- and pH-sensitive *N*-(Isopropyl)acrylamide copolymers and  $\beta$ -cyclodextrin complexation, *Macromol. Rapid Commun.*, Vol.34, No.13, pp.1085-1089 (2013)
- 25) Guo, R., Lane, O., VanHouten, D., McGrath, J. E., Synthesis and characterization of phenolphthalein-based poly(arylene ether sulfone) hydrophilic-hydrophobic multiblock copolymers for proton exchange membranes, *Ind. Eng. Chem. Res.*, Vol.49, No.23, pp.12125-12134 (2010)
- 26) Kim, S., Sikes, H. D., Phenolphthalein-conjugated hydrogel formation under visible light irradiation for reducing variability of colorimetric biodetection, *ACS Appl. Bio Mater.*, Vol.1, No.2, pp.216-220 (2018)
- 27) Kim, S., Sikes, H. D., Radical polymerization reactions for amplified biodetection signals, *Polym. Chem.*, Vol.11, pp.1424-1444 (2020)
- 28) 桑原哲夫, シクロデキストリンを用いる分子認識化学, *化学と教育*, Vol.56, No.2, pp.64-67 (2008)
- 29) Lin, M. S., Pearce, E. M., Polymers with improved flammability characteristics. I. Phenolphthalein-related homopolymers, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, Vol.19, No.11, pp.2659-2670 (1981)
- 30) 松井栄樹, 内田敦之, 奥田雄斗, フタレイン系色素骨格を含む高分子化合物の合成と質量分析による同定, *高分子論文集*, Vol.74, No.4, pp.346-352 (2017)
- 31) Morgan, P. W., Linear condensation polymers from phenolphthalein and related compounds, *J. Polym. Sci. A*, Vol.2, No.1, pp.437-459 (1964)
- 32) 野村正幸, 山城崇, フェノールフタレインの変色域について, *化学と教育*, Vol.41, No.8, p.562 (1993)
- 33) Pal, A., Das, K. M., Goswami, B., Thakur, A., Microwave-assisted neat synthesis of a ferrocene appended phenolphthalein diyne: A designed synthetic scaffold for Hg<sup>2+</sup> ion, *Inorg. Chem.*, Vol.59, No.14, pp.10099-10112 (2020)
- 34) Rimshin, V., Truntov, P., Determination of carbonation degree of existing reinforced concrete structures and their restoration, *Innov. Technol. Environ. Sci. Educ. E3S Web Conf.*, Vol.135, p.03015(1-7) (2019)
- 35) Ramesh, S., Radhakrishnan, G., Polyurethane anionomers using phenolphthalins. II, *J. Appl. Polym. Sci.*, Vol.60, No.12, pp.2273-2277 (1996)
- 36) 佐藤周之, 内田健一郎, 横井克則, 野中資博, フェノールフタレイン法によるコンクリート中性化の詳細評価技術に関する基礎的研究, *コンクリート工学年次論文集*, Vol.31, No.1, pp.2023-2028 (2009)
- 37) Tsubaki, K., Colorimetric recognition using functional phenolphthalein derivatives, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, Vol.61, No.3-4, pp.217-225 (2008)
- 38) Tsubaki, K., Hayashi, N., Nuruzzaman, M., Kusumoto, T., Fuji, K., Visual recognition of triamines by phenolphthalein derivatives: Consideration of the structure of the colored complex, *Org. Lett.*, Vol.3, No.25, pp.4067-4069 (2001)
- 39) 濱田嘉昭, 分子の色に関する量子論 (2), *化学と教育*, Vol.43, No.12, pp.788-793 (1995)
- 40) 梶山正明, 電子で考える有機化学の理論, *化学と教育*, Vol.65, No.9, pp.440-443 (2017)
- 41) 下井守, 光と物質の色, *化学と教育*, Vol.56, No.8, pp.372-375 (2008)
- 42) Wittke, G., Reactions of phenolphthalein at various pH values, *J. Chem. Educ.*, Vol.60, No.3, pp.239-240 (1983)
- 43) Barnes, M. D., Lamer, V. K., Kinetics and equilibria of the carbinol formation of phenolphthalein, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.64, No.10, pp.2312-2316 (1942)
- 44) Nicholson, L., Kinetics of the fading of phenolphthalein in alkaline solution, *J. Chem. Educ.*, Vol.66, No.9, pp.725-726 (1989)
- 45) Petrusevski, V. M., Risteska, K., Behaviour of phenolphthalein in strongly basic media, *Chemistry*, Vol.16, No.4, pp.259-264 (2007)
- 46) 西田哲也, メチルオレンジはどのようにしてpHの変化で色が変わるのか, *化学と教育*, Vol.60, No.4, pp.158-159 (2012)
- 47) Takezawa, H., Akiba, S., Murase, T., Fujita, M., Cavity-directed chromism of phthalein dyes, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.137, No.22, pp.7043-7046 (2015)
- 48) Hanai, T., Quantitative evaluation of dissociation mechanisms in phenolphthalein and the related compounds, *J. Comput. Chem. Jpn.*, Vol.15, No.1, pp.13-21 (2016)

- 49) Mchedlov-Petrosyan, N. O., Polyprotic acids in solution: Is the inversion of the constants of stepwise dissociation possible?, *Ukr. Chem. J.*, Vol.85, No.5, pp.3-45 (2019)
- 50) Peters, C. A., Redmon, B. C., Phenolphthalein and methyl orange, *J. Chem. Educ.*, Vol.17, No.11, pp.525-528 (1940)
- 51) Kober, P. A., Marshall, J. T., Phenolphthalein and its colorless salts (potassium salt of phenolphthalic acid), *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.33, No.1, pp.59-70 (1911)
- 52) Pauling, L., Wheland, G. W., The nature of the chemical bond. V. The quantum-mechanical calculation of the resonance energy of benzene and naphthalene and the hydrocarbon free radicals, *J. Chem. Phys.*, Vol.1, No.6, pp.362-374 (1933)
- 53) Wheland, G. W., Pauling, L., A quantum mechanical discussion of orientation of substituents in aromatic molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.57, No.11, pp.2086-2095 (1935)
- 54) 例えば、共鳴理論への誤解ともとれる内容は、最近になって報告された報文[81]においても読み取ることができる。
- 55) Berger, S., The pH dependence of phenolphthalein: A  $^{13}\text{C}$  NMR study, *Tetrahedron*, Vol.37, No.8, pp.1607-1611 (1981)
- 56) Day, R. A., Underwood, A. L., Quantitative analysis, Englewood Cliffs, N. J., Prentice-Hall (1967)
- 57) 尾関徹, 森川宏司, 木原寛, 可視・紫外吸収スペクトルの情報解析による水溶液中のフェノールフタレインの主要構造異性体の推定, *分析化学*, Vol.42, No.12, pp.887-894 (1993)
- 58) Ziegler, E., Sterk, H., Zum Problem des Phenolphthaleins [The phenolphthalein problem], *Monatsh. Chem.*, Vol.100, No.5, pp.1604-1607 (1969)
- 59) Lalanne, J. R., Determination of  $pK_a$  of Phenolphthalein and its discoloration rate, *J. Chem. Educ.*, Vol.48, No.4, pp.266-268 (1971)
- 60) Taguchi, K., Transient binding of phenolphthalein- $\beta$ -cyclodextrin complex: An example of induced geometrical distortion, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.108, No.10, pp.2705-2709 (1986)
- 61) Tamura, Z., Abe, S., Ito, K., Maeda, M., Spectrophotometric analysis of the relationship between dissociation and coloration, and of the structural formulas of phenolphthalein in aqueous solution, *Anal. Sci.*, Vol.12, No.6, pp.927-930 (1996)
- 62) Chattopadhyay, S., Kastha, G. S., Nandy, S. K., Brahma, S. K., Resonance Raman spectrum of phenolphthalein in alkaline solution and vibrational spectra of the pure compound and its potassium salts, *J. Raman Spectrosc.*, Vol.20, No.10, pp.651-654 (1989)
- 63) Fitzgerald, L. J., Gerkin, R. E., Phenolphthalein and 3',3"-Dinitrophenolphthalein, *Acta Crystallogr. Section C*, Vol.54, No.4, pp.535-539 (1998)
- 64) Sugiura, H., Kato, T., Senda, H., Kunimoto, K., Kuwae, A., Hanai, K., Crystal structure of phenolphthalein, *Anal. Sci.*, Vol.15, No.6, pp.611-612 (1999)
- 65) Kunimoto, K., Sugiura, H., Kato, T., Senda, H., Kuwae, A., Hanai, K., Molecular structure and vibrational spectra of phenolphthalein and its dianion, *Spectrochim. Acta A*, Vol.57, No.2, pp.265-271 (2001)
- 66) Basappa, C., Rao, P., Rao, D. N., Divakar, S., A modified colorimetric method for the estimation of  $\beta$ -cyclodextrin using phenolphthalein, *Int. J. Food Sci. Technol.*, Vol.33, No.6, pp.517-520 (1998)
- 67) Bender, M. L., Komiyama, M., Inclusion complex formation, "Cyclodextrin Chemistry", Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1978)
- 68) Buvári, Á., Barcza, L., Kajtár, M., Complex formation of phenolphthalein and some related compounds with  $\beta$ -cyclodextrin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, Vol.2, No.9, pp.1687-1690 (1988)
- 69) Kuwabara, T., Takamura, M., Matsushita, A., Ikeda, H., Nakamura, A., Ueno, A., Toda, F., Phenolphthalein-modified  $\beta$ -cyclodextrin as a molecule-responsive colorless-to-color change indicator, *J. Org. Chem.*, Vol.63, No.24, pp.8729-8735 (1998)
- 70) Taguchi, K., Transient binding mode of phenolphthalein- $\beta$ -cyclodextrin complex: The lactone dianion as an induced transition-state analogue trapped in  $\beta$ -cyclodextrin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* Vol.2, No.1, pp.17-22 (1992)
- 71) Khalafi, L., Kashani, S., Karim, J., Molecular recognition: Detection of colorless compounds based on color change, *J. Chem. Educ.*, Vol.93, No.2, pp.376-379 (2016)
- 72) Zarzycki, P. K., Lamparczyk, H., A simple experiment demonstrating the temperature effect in supramolecular chemistry, *J. Chem. Educ.*, Vol.73, No.5, pp.459-460 (1996)
- 73) Gelb, R. I., Raso, S., Alper, J. S., Complexation reactions of  $\beta$ -cyclodextrin, per-(2,3,6-O-methyl) cycloheptaamylose and  $\gamma$ -cyclodextrin with phenolphthalein, adamantane carboxylate and adamantane acetate, *Supramol. Chem.*, Vol.4, No.4, pp.279-285 (1995)
- 74) Glazyrin, A. E., Grachev, M. K., Kurochkina, G. I., Nifant'ev, E. E., Inclusion compounds of some water-soluble  $\beta$ -cyclodextrin derivatives with phenolphthalein, *Russ. J. Gen. Chem.*, Vol.74, No.12, pp.1922-1925 (2004)
- 75) Trelenkamp, T., Ritter, H., Poly(*N*-vinylpyrrolidone) bearing covalently attached cyclodextrin via click-chemistry: Synthesis, characterization, and complexation behavior with phenolphthalein, *Macromolecules*, Vol.43, No.13, pp.5538-5543 (2010)
- 76) Spiridonov, V. V., Panova, V. G., Topchieva, I. N., Zakharov, A. N., Metal-free thermally-responsive pseudohybrid nanoparticles based on 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *RSC Adv.*, Vol.6, No.50, pp.44113-44118 (2016)
- 77) Khalafi, L., Rafiee, M., Cyclodextrin based spectral changes, pp.471-493, In: Radis-Baptista, G. (Ed.), An integrated view of the molecular recognition and toxinology, IntechOpen, London, 546pp. (2013)
- 78) 田村善藏, 前田昌子, フタレイン系色素とスルホンフタレイン系色素の異同について, *薬学雑誌*, Vol.117, No.10-11, pp.764-770 (1997)

- 79) 田村善藏, フタレイン系色素とスルホンフタレン系色素の構造研究, *ぶんせき*, No.10, pp.557-562 (2005)
- 80) Deng, X., Guo, H., Meng, X., Wang, K., Zou B., Ma, Y., Visible responses under high pressure in crystals: phenolphthalein and its analogues with adjustable ring-opening threshold pressures, *Chem. Commun.*, Vol.55, No.32, pp.4663-4666 (2019)
- 81) 桑原哲夫, 分子を識別して色変化する分子指示薬, *色材協会誌*, Vol.78, No.6, pp.265-271 (2005)
- 82) Yamabe, S., Tsuchida, N., Yamazaki, S., A density functional theory study of the reaction mechanism of formation of phenolphthalein and fluorescein, *J. Phys. Org. Chem.*, Vol.34, No.2, p.e4136(1-9) (2020)