

Рекомендована д.ф.н., професором В.А.Георгіяни

УДК 531.1:547.835.33:661.721.4

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ. XIX*. КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА

С.Г.Ісаєв, О.М.Свечнікова, М.М.Сулейман, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет

Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С.Сковороди

Досліджена кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 45-85°C. Доведений її другий порядок, визначені константи швидкості та виявлено їх зростання зі збільшенням електрофільності атома вуглецю реакційного центру. На основі принципу ЛСЕ показана кореляція кінетичних параметрів з σ -константами Гаммета, встановлено, що ρ мають невеликі значення через віддаленість замісників від реакційного центру та зменшуються із збільшенням температури. Аналіз численних кінетичних та активаційних параметрів показав ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю. Встановлено її $V_{AC}2$ механізм.

Перспективною групою сполук для пошуку біологічно активних речовин є похідні N-фенілантранілових кислот (N-ФАК), серед яких знайдені речовини, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, гастропротекторну, репаративну та інші види біологічної дії [1, 3-6, 10, 14-16]. Потенційними можливостями володіють сполуки, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що зумовило необхідність здійснити синтез 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК [6, 10], а на їх основі синтезувати відповідні метилові естери, вивчити їх реакційну здатність та фармакологічну активність. Відомо, що естери N-ФАК є вихідними речовинами для одержання відповідних амідів, гідразидів, семігідразидів, тіосемігідразидів та їх похідних [6, 8], а реакція їх лужного гідролізу є одним з імовірних шляхів метаболізму естерів 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК в організмі. У літературі відсутні роботи щодо реакційної здатності метилових естерів 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК.

Кінетику реакції вивчали у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) в інтервалі тем-

ператур 45-85°C. Реакція перебігає за рівнянням, наведеним на схемі 1.

Реакція підпорядковується кінетичному рівнянню:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x), \quad (1)$$

де: a, b – вихідні концентрації естеру та луку (моль л⁻¹) відповідно; x – концентрація продукту реакції (моль л⁻¹) у момент часу t (с); k – біомолекулярна константа швидкості реакції (л моль⁻¹с⁻¹).

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяють визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)}. \quad (2)$$

Одержане значення k корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури досліджуваного від 25°C до t°C множенням на фактор $T = d_{25}/d_t$, де d_{25} та d_t – щільність бінарного розчинника діоксан-вода при 25°C та t°C.

Константи швидкості реакції (k) розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду в часі за рівнянням (2). При цьому зміна концентрації естеру та нуклеофілу не впливає на значення розрахованої k в межах похибки експерименту, що вказує на сумарний другий порядок та перший – за нуклеофілом та субстратом.

Визначені бінарні константи швидкості реакцій (k) наведені в табл. 1, з якої витікає, що на величини k суттєвий вплив чинить електронна природа, положення замісників як в неантраніловому, так і в сукцинаніловому фрагментах молекули, температура процесу. Підвищення останньої приводить до прискорення реакції.

Введення донорних замісників до молекули естерів 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК зменшує швидкість реакції. Акцепторні замісники викликають зворотний ефект через те, що стабілізують аніон кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному

* Повідомлення XVIII див. [8].

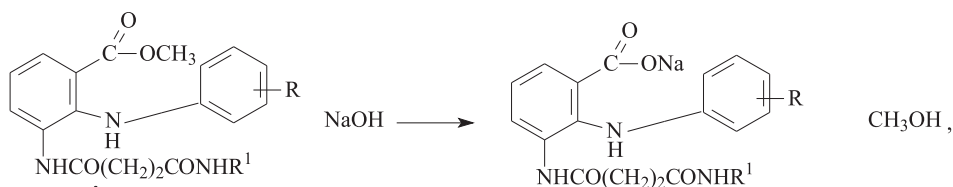


Схема 1

де: R = 2'-CH₃, 4'-CH₃, 3',4'-(CH₃)₂, 4'-OC₂H₅, 4'-Cl; R¹ = CH₃, (CH₂)₂OH

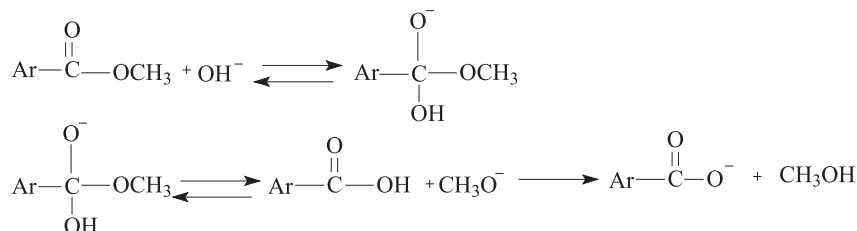


Схема 2

центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу і дозволяє припустити, що лужний гідроліз метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-ФАК здійснюється за відомим з літератури [11] механізмом В_{AC}2 (схема 2).

Але чутливість реакційного центру до впливу замісників в сукцинаніловому та неантраніловому фрагментах суттєво відрізняється: зміна замісника у сукцинаніловому фрагменті незначно впливає на k (табл. 1, сполуки 1, 2; 3, 4; 5, 6), вірогідно, як через значну віддаленість цих замісників від реакційного центру, так і через незначну різницю у донорних властивостях замісників (R¹). Порівняння значень k 3-сукциноілзаміщених N-ФАК (табл. 1) та 3-оксамоілзаміщених N-ФАК [9] виявило, що подовження карбонового ланцюга призводить до сповільнення реакції через зростання віддаленості замісників від реакційного центру та ускладнення передачі електронних зсувів через ізолюючу дію метилових груп.

Кількісна оцінка впливу замісників R в неантраніловому фрагменті метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-ФАК здійснювалася за рівнянням Гаммета. Але використання lgk_T для усіх замісників привело до одержання статистично невірнішого рівняння залежності lgk_T = lgk₀ + ρσ. Виключення з ко-

реляції даних з 2'-заміщеними замісниками в неантраніловому фрагменті молекули естеру (сполуки 1 та 2) дозволило одержати статистично вірогідні параметри з переконливо великими коефіцієнтами кореляції при всіх температурах (табл. 2). Непідпорядкованість lgk для 2'-заміщених метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-ФАК вказує вірогідно на структурні ускладнення при їх введенні в структуру молекули [11].

Значення ρ додатні, що підтверджує В_{AC}2 механізм цієї реакції. Невелика величина ρ свідчить про незначну чутливість електронної системи субстрату до структурних змін, що, можливо, пов'язано з віддаленістю замісника від реакційного центру або з ізолюючим впливом місткової NH-групи [1, 6, 8, 13]. Підвищення температури призводить до зменшення ρ.

Політерми логарифмів констант швидкості лінійні, що підтверджується високим значенням коефіцієнтів кореляції (табл. 3). Це дозволило розрахувати за рівнянням Ареніуса lnk = lnA - $\frac{E_A}{RT}$ величини енергії активації E_A та передекспоненційний фактор lnA (табл. 3). Введення до молекули електронноакцепторних замісників призводить до закономірного зменшення енергії активації, електронодонорні замісники

Таблиця 1

Константи швидкості (k) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	k · 10 ⁵ , дм ³ · моль ⁻¹ · с ⁻¹ при T, K				
			318 K	328 K	338 K	348 K	358 K
1	2'-CH ₃	CH ₃	2,64±0,06	4,93±0,09	8,20±0,11	13,00±0,12	20,56±0,14
2	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	3,81±0,03	4,78±0,06	7,94±0,09	12,59±0,12	17,38±0,15
3	4'-CH ₃	CH ₃	2,10±0,05	3,37±0,07	7,08±0,08	10,24±0,11	19,52±0,16
4	4'-CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	2,14±0,06	3,46±0,04	3,87±0,09	10,60±0,08	19,91±0,12
5	3',4'-(CH ₃) ₂	CH ₃	1,72±0,08	3,22±0,09	6,37±0,11	9,64±0,12	18,01±0,14
6	3',4'-(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ OH	1,73±0,11	3,31±0,12	6,34±0,14	9,62±0,10	17,67±0,13
7	4'-OC ₂ H ₅	CH ₃	1,66±0,04	3,02±0,05	6,05±0,08	9,08±0,09	16,40±0,12
8	4'-Cl	CH ₃	5,37±0,06	9,12±0,07	17,42±0,09	24,30±0,11	42,23±0,14

Таблиця 2

Параметри рівняння Гаммета ($\lg k = \lg k_0 + \rho \sigma$) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот при різних температурах

T, K	ρ	$\lg k_0$	r	S
318	1,058±0,046	-4,507±0,010	0,996	6,9·10 ⁻²
328	0,976±0,064	-4,271±0,014	0,992	8,1·10 ⁻²
338	0,933±0,040	-3,970±0,009	0,996	6,5·10 ⁻²
348	0,872±0,038	-3,817±0,009	0,996	6,3·10 ⁻²
358	0,813±0,024	-3,561±0,005	0,998	5,0·10 ⁻²

ки викликають зворотний ефект. Однак залежності $E = a_1 + b_1\sigma$, $\ln A = a_2 + b_2\sigma$, досліджені методом регресійного аналізу, виявилися статистично невірними.

Ентальпію (H^\ddagger) та ентропію (S^\ddagger) активації розраховано за рівнянням Ейрінга [10].

$$\ln \frac{k}{T} \cdot \frac{h}{K} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{1}{RT} \cdot \Delta H^\ddagger,$$

де: h – константа Планка; K – константа Больцмана; R – універсальна газова константа; T – абсолютна температура.

Вільна енергія активації (ΔG^\ddagger) обчислена за другим принципом термодинаміки (табл. 4). Від'ємні значення (ΔS^\ddagger) для всіх досліджуваних сполук додатково підтверджують механізм реакції. На утворення високосиметричного інтермедиату вказують високі значення (ΔS^\ddagger) за модулем. Невеликі значення (ΔH^\ddagger) дають підставу припустити синхронність цієї реакції. Дані подані в табл. 4, показують, що акцепторні замісники викликають зростання абсолютного значення (ΔS^\ddagger) та зменшення (ΔH^\ddagger). Однак гіпотеза про лінійність залежності (ΔH^\ddagger) – f(σ), (ΔS^\ddagger) – f(σ) статистично не підтверджується. Треба відзначити близькість ентальпійного (ΔH^\ddagger) та ентропійного (ΔS^\ddagger) внесків до (ΔG^\ddagger).

Дані, наведені в табл. 5, свідчать, що для досліджуваної реакції дотримується ізокінетичне співвідношення. Значення ізокінетичної температури за цими даними ($\beta = 664 \pm 14$ K) в межах похибки експерименту збігається з $\beta = 663 \pm 30$ K, одержаним шляхом при вивченні кореляції $\Delta H^\ddagger - \ln k_T$, $\Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger$, $\rho^{1/T}$ (табл. 6). Значення β вказують на ентальпійний тип контролю реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-ФАК [2].

Експериментальна частина

Синтез вихідних для синтезу естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот здійснювали за модифікованою нами реакцією Ульмана [3, 6].

Таблиця 3

Кінетичні параметри активації (E_A , $\ln A$) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	E_A , кДж/моль	$\ln A$	r	S
1	2'-CH ₃	CH ₃	46,8±2,3	7,18±0,83	0,996	0,161
2	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂ ОН	45,3±1,8	6,98±0,62	0,998	0,135
3	4'-CH ₃	CH ₃	53,3±2,7	9,30±0,97	0,996	0,174
4	4'-CH ₃	(CH ₂) ₂ ОН	52,8±3,6	9,20±1,27	0,993	0,199
5	3',4'-(CH ₃) ₂	CH ₃	56,0±2,0	10,18±0,71	0,998	0,149
6	3',4'-(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ ОН	54,1±1,7	9,49±0,60	0,998	0,137
7	4'-OC ₂ H ₅	CH ₃	53,8±1,8	9,35±0,66	0,998	0,144
8	4'-Cl	CH ₃	48,3±2,1	8,43±0,74	0,997	0,153

Таблиця 4

Термодинамічні параметри активації (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	ΔG^\ddagger , кДж/моль					ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж·гр ⁻¹ ·моль ⁻¹	r	S	$T\Delta S^\ddagger$, кДж·моль ⁻¹ , 318 K
			318 K	328 K	338 K	348 K	358 K					
1	2'-CH ₃	CH ₃	105,8	107,8	109,7	111,6	113,5	45,3±0,9	-190,4±2,7	0,999	1,21·10 ⁻²	60,5
2	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂ ОН	104,8	106,7	108,6	110,5	112,4	43,7±1,4	-192,1±4,6	0,998	1,41·10 ⁻²	61,1
3	4'-CH ₃	CH ₃	106,8	108,6	110,3	112,1	113,9	50,2±3,6	-177,9±9,7	0,992	2,00·10 ⁻²	56,6
4	4'-CH ₃	(CH ₂) ₂ ОН	105,3	107,1	108,8	110,6	112,3	50,0±3,6	-174,0±9,6	0,992	2,00·10 ⁻²	55,3
5	3',4'-(CH ₃) ₂	CH ₃	107,0	108,7	110,4	112,0	113,7	53,2±1,9	-169,1±5,8	0,998	1,47·10 ⁻²	53,8
6	3',4'-(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ ОН	107,4	109,1	110,8	112,5	114,2	53,3±1,7	-170,1±4,9	0,998	1,37·10 ⁻²	54,1
7	4'-OC ₂ H ₅	CH ₃	105,1	108,9	110,6	112,4	114,2	53,5±1,8	-176,4±5,5	0,998	1,49·10 ⁻²	54,1
8	4'-Cl	CH ₃	104,8	106,6	108,5	110,3	112,1	46,5±3,8	-183,3±6,2	0,997	1,52·10 ⁻²	58,3

Таблиця 5

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $y = a + bx$ залежності кінетичних та активаційних параметрів реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот

x	y	a	b	r	S	β , K
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(-10,1 \pm 0,9)10^3$	$(13,1 \pm 1,7)10^3$	0,975	17,4	570
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(-6,37 \pm 0,16)10^3$	$(13,1 \pm 1,4)10^3$	1,980	14,6	633
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(-8,97 \pm 0,19)10^3$	$(14,6 \pm 1,8)10^3$	0,963	18,3	605
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(-8,14 \pm 0,17)10^3$	$(15,0 \pm 1,4)10^3$	0,979	14,8	625
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(-9,65 \pm 0,14)10^3$	$(16,5 \pm 0,9)10^3$	0,985	12,4	612
S^\ddagger	ΔH^\ddagger	$(58,3 \pm 4,9)10^4$	625 ± 30	0,965	34,2	625
1/T	ρ	$-1,06 \pm 0,08$	673 ± 29	0,997	$2,8 \cdot 10^{-2}$	673

Таблиця 6

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $\lg k_T = \text{const} + \chi \lg k_T$ реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот

Температура, K		χ	r	S	β , K
T_1	T_2				
318	328	0,9389	0,990	$2,04 \cdot 10^{-2}$	645
318	338	0,8848	0,993	$1,98 \cdot 10^{-2}$	654
318	348	0,8370	0,995	$1,81 \cdot 10^{-2}$	675
318	358	0,7868	0,994	$1,87 \cdot 10^{-2}$	668
328	338	0,9431	0,995	$1,80 \cdot 10^{-2}$	683
328	348	0,8904	0,991	$1,97 \cdot 10^{-2}$	690
328	358	0,8361	0,997	$1,73 \cdot 10^{-2}$	671
338	348	0,9383	0,994	$1,86 \cdot 10^{-2}$	632
338	358	0,8851	0,992	$1,99 \cdot 10^{-2}$	658

Метиловий естер 3-(метиламіносукциноїламід)-N-(2-метилфеніл)антранілова кислота. Суміш 3,27 г 3-(метиламіносукциноїламід)-N-(2-метилфеніл)антранілової кислоти (0,01 Моль), 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютноного метанолу нагрівають протягом 5 год на хімічному водяному нагрівнику. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід сполук 2-8 складає 85-90%. Кристалізують із водного метанолу.

Сполуки 2-8 одержують аналогічно.

Кінетичні вимірювання здійснювали за методикою, описаною у роботі [8, 13].

Концентрацію натрію гідроксиду в розчині визначали потенціометричним титруванням на іонімірі ЕВ-74 стандартним водним розчином соляної кислоти. Кінетику реакції вивчали при 45, 55, 65, 75, 85°C. Досліди здійснювали у триразовому повторенні і передбачали 6-8 вимірів (глибина перетворень

не менше 80%). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики (достовірна ймовірність – 0,95) [7].

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика лужного гідролізу біологічно активних метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот у широкому температурному інтервалі та проаналізовано вплив замісників у неантраніловому фрагменті молекули на різні кінетичні параметри реакції (k , H^\ddagger , S^\ddagger , G^\ddagger , E_A , $\ln A$).

2. Численними тестами доведено ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю та підтверджено її $V_{AC}2$ механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату.

3. Результати досліджень з вивчення реакційної здатності метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот забезпечують оптимізацію синтезу відповідних гідразидів та їх похідних в ряду N-фенілантранілових кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бризницький О.А., Ісаєв С.Г., Костіна Т.А. // *ЖОФХ*. – 2011. – Т. 9, вип. №1 (33). – С. 71-75.
2. Ейрінг Г., Хін С.Г., Лин С.М. *Основы химической кинетики*. – М.: Мир, 1993. – 528 с.
3. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В. та ін. // *Фармац. часопис*. – 2010. – №1 (10). – С. 6-9.

4. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Свечнікова О.М. // *Мед. хімія.* – 2010. – Т. 12, №2 (43). – С. 82-86.
5. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. // *Ліки.* – 2007. – №3/4. – С. 75-79.
6. Ісаєв С.Г., Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенобензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Дис. ... докт. фармац. наук. – Х., 2008. – 357 с.
7. Львовський Е.Н. *Статистические методы построения эмпирических формул.* – М.: Высш. шк., 1988. – С. 41-49.
8. Свечнікова О.М. Реакційна здатність, зв'язок структура-біологічна активність та використання похідних N-фенілантранілової кислоти: Дис. ... докт. хім. наук. – Х., 1999. – 299 с.
9. Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г., Сулейман М.М. та ін. // *ЖОФХ.* – 2012. – Т. 10, вип. №1 (37). – С. 72-77.
10. Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Свечнікова О.М., Яременко В.Д. // *Фармац. журн.* – 2011. – №3. – С. 60-64.
11. Черних В.П., Зіменковський В.С., Гриценко І.С. *Органічна хімія.* – Х.: Основа, 1995. – Кн. 2. – С. 412-413.
12. Chikina E.L., Isaev S.G., Svechnikova E.N. / *Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004.* – М., 2004. – P. 31.
13. Gaidukevich A.N., Svechnikova E.N., Mikitenko E.E. // *Org. Reactivity.* – 1987. – Vol. XXIII, Issue 3 (87). – P. 348-357.
14. Renaud R., Vincent T., Cazoline N. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, №20. – P. 21160-21168.
15. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // *Vascular Pharmacol.* – 2004. – Vol. 41, №1. – P. 21-25.
16. Xunfeng M., Adam T. August, Christian Wolf // *J. Org. Chem.* – 2006. – №7. – P. 142-149.

УДК 531.1:547.835.33:661.721.4

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ. XIX. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА
С.Г.Исаев, Е.Н.Свечникова, М.М.Сулейман, Т.В.Жукова

Исследована кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров 3-сукциноилзамещенных N-фенілантраніловых кислот в бинарном растворителе диоксан-вода в интервале температур 45-85°C. Доказан ее второй порядок, определены константы скорости и выявлено их увеличение с возрастанием электрофильности атома углерода реакционного центра. На основе принципа ЛСЭ представлена корреляция кинетических параметров с σ -константами Гаммета, установлено, что ρ невысокие из-за удаленности заместителей от реакционного центра и уменьшаются с ростом температуры. Анализ многочисленных кинетических и активационных параметров показал изокинетичность реакции с энтальпийным типом контроля. Установлен ее $B_{AC}2$ механизм.

UDC 531.1:547.835.33:661.721.4

THE REACTIVITY OF N-PHENYLANTRANILIC ACIDS DERIVATIVES. XIX. KINETICS OF THE ALKALINE HYDROLYSIS OF METHYL ESTERS OF 3-SUCCINOYLSUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS IN A BINARY DIOXAN-WATER SOLVENT

S.G.Isaev, O.M.Svechnikova, M.M.Suleyman, T.V.Zhukova

The kinetics of the alkaline hydrolysis reaction for the methyl esters of 3-succinoylsubstituted N-phenylanthranilic acids in a binary dioxan-water solvent have been studied in the temperature range of 45-85°C. Its second order has been proven, the constants of the reaction rate have been determined. It has been found that the more electrophilic the carbon atom of the reaction centre is, the greater the reaction rate is. Based on the LFE principle the correlation of kinetic parameters with Hammett σ -constants has been determined. It has been found that ρ is low because substituents are far from the reaction centre and decrease with the temperature increase. The analysis of kinetic and activation parameters showed the reaction isokineticity with the enthalpy control-type. The $B_{AC}2$ mechanism has been determined.