

国外优秀化学著作译丛



微波在有机和医药化学中的应用

[瑞典] C. O. 卡帕 A. 斯塔德勒 编著

C. O. Kapper A. Stadler

麻远等译

Microwaves in Organic and
Medicinal Chemistry



化学工业出版社

国外优秀化学著作译丛

微波在有机和医药化学中的应用

[瑞典] C. O. 卡帕 A. 斯塔德勒 编著

C. O. Kapper A. Stadler

麻 远 等译



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书作为微波在有机和医药化学合成应用方面的第一本专著,首先简要阐述了微波合成的历史,然后介绍微波合成的原理与微波仪器,进而介绍各种微波操作技术,微波与传统加热反应的比较,反应条件的优化等。在介绍了上述微波基础知识之上,通过汇总分析近年来的文献综述,充分展示了微波在有机合成化学中的应用,特别是在医药化学中具有代表性的应用。文献综述分两部分论述:普通有机合成部分,系统介绍了微波促进的各类反应;组合化学与高通量有机合成部分,分别介绍了固相有机合成,多组分反应,可溶性高分子载体的合成,高分子负载的试剂、催化剂等。

图书在版编目(CIP)数据

微波在有机和医药化学中的应用/[瑞典]卡帕(Kapper, C. O.)
斯塔德勒(Stadler, A.)编著;麻远等译. —北京:化学工业出版社, 2007. 1

(国外优秀化学著作译丛)

书名原文: Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry

ISBN 978-7-5025-9831-0

I. 微… II. ①卡…②斯…③麻… III. ①微波技术-应用-有机化学②微波技术-应用-药物化学 IV. 062 R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 011651 号

Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry/by C. Oliver Kapper and Alexander Stadler

ISBN 3-527-31210-2

Copyright©2005 by WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by WILEY-VCH.

本书中文简体字版由 WILEY-VCH 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2006-3435

责任编辑: 李晓红

责任校对: 徐贞珍

装帧设计: 郑小红

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市前程装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 22 3/4 字数 417 千字 2007 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 59.00 元

版权所有 违者必究

译 序

清早起来，用微波炉把冰箱中储存的牛奶加热 30 秒；中午在办公室或家中，把之前烹调好的饭菜温热一下。由此可见微波炉已经成为今天都市生活中必备的厨房用具之一，它为我们带来了快速而清洁的加热新方法。

但是利用微波来加热化学反应却远未达到它在人们日常生活中的普及程度。正如本书原著的前言所述，“直到最近，在有机合成中应用微波仍属罕见。虽然它始于 1986 年，但是直到 20 世纪 90 年代中期以后对它的使用才开始增长。”这有着多方面的原因，其中的主要原因在于，实验室专用的微波反应器必须能够控温控压，产生更加均匀的加热条件，以便满足安全和实验结果再现的要求。更高的要求也就意味着更加昂贵的成本，因而微波反应器比起传统的电热套、水浴或油浴加热装置，价钱高出许多倍。

幸运的是，化学家们认识到微波加热不仅显著加速化学反应，将其从数天或数小时减少为数分钟完成，而且还能够发生“新的”化学反应。如今微波加热正在成为有机化学领域广泛传播的技术。随着我国经济实力的增长和科研领域研究经费的增加，微波反应器也正在逐渐成为各个有机化学实验室里的新成员。

本书原著是微波在有机和医药分子合成应用方面的第一本专著，由于其内容新颖，论述系统简洁而且实用，化学工业出版社推荐我们将其翻译出版。除我本人之外，殷巍同学参加了第 1 章和第 2 章的翻译，张祯同学承担了第 3 章和第 4 章的翻译，本书还得到了北京市有机化学重点学科建设项目（XK100030514）的资助，在此一并表示感谢。希望这本书能够为从事有机和医药化学研究的同行带来一些有价值的参考和便利。

由于译者的水平所限，翻译中难免存在不妥之处，我们真诚希望读者提出宝贵的意见和建议。

译 者
2007 年 1 月

序

直到最近，微波在有机合成中的应用仍不普及。虽然它始于 1986 年，但是直到 20 世纪 90 年代中期以后，人们对微波的使用才开始增长，如今微波加热已经成为在有机化学领域广泛使用的技术。一方面，商品化微波仪器的出现伴随和促成了这一发展，与先前使用的家用微波炉相比，它能够产生更加均匀的加热条件。另一方面，化学家们认识到微波加热不仅显著加速化学反应，将其从数天或数小时减少为数分钟完成，而且还能够发生“新的”化学反应。

医药化学需要具有类似药物特点的和结构多样的大量系列的新化合物。起初，人们期望组合化学能够产生数量巨大的新药候选体，因为它能以平行的方式产生数量庞大的类似物。但遗憾的是，这些早期愿望没能得到满足。组合化学虽然以高达百万计化合物库的形式产生了许多化学相关的类似物系列，但因为是按照合成的便利性而不是根据医药化学家的经验来进行设计合成的，因而大多数化合物毫无活性。近年来，组合化学逐渐由不纯化合物的混合体发展为纯的单个化合物的库，由仅仅是化合物发展为具有类似药物的结构，由大型库发展为具有不同脚手架（scaffolds）的小得多的库。微波应用有助于在极短的时间内制备这样的库——该应用可能会成为这一迷人新技术最重要的用途。

长期以来，奥地利格拉兹市 Karl Franzens 大学的 C. Oliver Kappe 一直在引领着国际微波化学的发展。在 2000 年，他创建了有机和医药化学家的资讯来源“有机化学中的微波”（microwave in organic chemistry, MAOS）网站（www.maos.net），该网站提供近期的文献信息，并可以链接到仪器供应商及其他 MAOS 相关机构的网站。因此，“医药化学的方法和原理丛书”的编辑们邀请 Oliver Kappe 和他以前的同事，现在 Anton Paar GmbH, Graz 工作的 Alexander Stadler，一起为“医药化学的方法和原理丛书”编著一本有关微波化学实际应用的著作。

《微波在有机和医药化学中的应用》是有关这一主题的第一本专著，它不仅论述了微波化学在合成中的应用，而且主要论述了在医药化学中具有代表性的应用。在对微波合成及其历史做了简短介绍后，讨论了微波理论及其与传统加热之间的差别，随后一章介绍用于微波加热的各种商品化仪器。接下来的两章讨论了微波处理技术，微波反应器的使用和优化反应的总体说明。文献概述的两章，A

部分——普通有机合成和 B 部分——组合与高通量合成方法，构成了本书的主要内容。以系统的方式讨论了从 Heck 反应到 Pauson-Khand 反应，以及从 Diels-Alder 反应到 Michael 加成的有机反应。之后列出了含 N-、O-和 S-的五元和六元杂环体系的合成方法，接着是关于多肽合成、多组分反应和对高分子负载的试剂、催化剂和净化剂等利用。最后一章是展望和结论。

这本书对每一位有机和医药化学家而言都值得珍藏。根据个人的经验，我们确信：人们一旦熟悉了微波加热，将不再愿意离开它！Oliver Kappe 和 Alexxander Stadler 用其专著帮助了微波辅助的有机合成的进一步传播。对他们所做的杰出贡献我们深表谢意，我们同样感谢出版商 Wiley-VCH，尤其是 Frank Weinreich 博士对于“医药化学的方法和原理丛书”一如既往的支持。

2005 年 5 月

Raimund Mannhold，杜塞尔多夫 (Düsseldorf)

Hugo Kubinyi，Weisenheim am Sand

Gerd Folkers，苏黎世 (Zurich)

前 言

当前我们正在目睹着“微波化学”总体领域的爆炸性成长。人们对这项技术日益增长的兴趣源于以下认识：除了许多方面的技术可操作性外，微波辅助的合成实际上还具有非常经济实用的便利之处。目前在学术界和工业界背景的研究中都使用微波化学，特别是微波对制药业的影响，促成了微波辅助的有机合成（MAOS）从 20 世纪 80 年代至 90 年代在实验室很罕见的情形发展到了今天被普遍接受的技术。这个领域发展得如此迅速，乃至现在实际上几乎每个药物公司和越来越多的学术实验室都在他们的研究中使用了这项技术。

除了找到合适的仪器之外，能否获得微波这项新技术在基础理论和可能应用方面的教育和资讯，是今天正在考虑使用微波合成的合成化学家们所面临的主要困难。因此，本书的目的就是给读者提供一份对已知的在合成过程中涉及到的微波技术使用的结构完善、资料最新、内容详尽的综述，并且说明了微波化学仍然存在的“暗箱”缺陷。

我们写作《微波在有机和医药化学中的应用》的主要动力来自于我们以短期课程和学习班的形式为来自制药业领域的研究者讲授微波化学的经验。事实上，本书的结构非常接近为美国化学会开设的一门课程，可以被视作该课程的讲义。我们希望本书的一些章节有足够的说服力，能够鼓励科学家不仅在他们的研究中使用微波合成，并且也能够为他们的学生或同事提供培训。

感谢 Hugo Kubinyi 对我们写作此书给予的鼓励和推动。我们同样向 Mats Larhed, Nicholas E. Leadbeater, Erik Van der Eycken 以及来自 Anton Paar GmbH, Biotage AB, CEM Corp. 和 Milestone s. r. l. 的科学家们表示感谢，他们阅读了手稿的不同章节并提出了富有建设性的意见。非常感谢 Doris Dallinger, Bimbisar Desai, Toma Glasnov, Jenny Kremsner 和 Kappe 研究小组的其他成员，他们为查找收集“微波文献”花费了大量时间和精力。我们尤其感激 Doris Dallinger 细致地校读了全部手稿，Jenny Whedbee 提供了封面艺术。非常感激 Frank Weinreich 和他在 WILEY-VCH 的同事们在手稿和成书的过程中提供的帮助。

本书献给微波合成领域的先驱 Rajender S. Varma 先生，是他鼓舞我们在 20 世纪 90 年代进入了这个令人激动的研究领域。

C. Oliver Kappe

Alexander Stadler

2005 年 4 月于奥地利格拉茨

目 录

第 1 章 简介——对微波合成的认识	1
1.1 微波合成与药物化学	1
1.2 微波辅助的有机合成 (MAOS)——历史简介	2
1.3 本书的结构框架和范围	5
参考文献	5
第 2 章 微波原理	7
2.1 微波照射	7
2.2 微波介电加热	8
2.3 介电性质	10
2.4 微波与常规加热法的比较	12
2.5 微波效应	13
2.5.1 热效应 (动力学)	14
2.5.2 特殊微波效应	16
2.5.3 非热微波效应	19
参考文献	22
第 3 章 仪器回顾	24
3.1 简介	24
3.2 家用微波炉	25
3.3 有机合成专用的微波反应器	26
3.4 多模仪器	28
3.4.1 Milestone s. r. l.	28
3.4.1.1 附件	30
3.4.1.2 扩大规模体系	33
3.4.2 CEM 公司	35
3.4.3 Biotage AB	37

3.4.4 Anton Paar GmbH	38
3.4.4.1 参数控制.....	39
3.4.4.2 转子和容器.....	40
3.5 单模仪器.....	41
3.5.1 Biotage AB	42
3.5.1.1 Emrys™平台 (2000~2004)	42
3.5.1.2 Initiator™和 Initiator Sixty	43
3.5.2 CEM 公司	45
3.6 讨论.....	48
参考文献	49

第4章 微波操作技术	50
4.1 无溶剂反应.....	50
4.2 相转移催化.....	53
4.3 使用溶剂的反应.....	54
4.3.1 敞口和密闭容器条件的对比.....	54
4.3.2 预加压反应容器.....	56
4.3.3 非经典的溶剂.....	57
4.3.3.1 水作溶剂.....	57
4.3.3.2 离子液体.....	60
4.4 平行处理.....	64
4.5 分批的和连续流的放大反应.....	71
参考文献	77

第5章 微波化学的开始	80
5.1 为什么使用微波反应器.....	80
5.2 传统加热方法的转变.....	81
5.2.1 敞口或密闭容器.....	81
5.2.2 溶剂的选择.....	81
5.2.3 温度和时间.....	83
5.2.4 微波仪器的软件.....	84
5.3 反应的优化和库的产生——实例研究.....	85
5.3.1 溶剂的选择.....	86
5.3.2 催化剂的选择.....	87

5.3.3	时间和温度	87
5.3.4	通过“实验设计”(“Design of Experiments”)的方法进行重新研究	88
5.3.5	对棘手的构建单元组合的优化	89
5.3.6	自动化的连续的库生产	90
5.4	局限性与安全方面	90
	参考文献	93
第6章	文献概述 A——普通有机合成	94
6.1	过渡金属催化的碳-碳键形成	94
6.1.1	Heck 反应	95
6.1.2	Suzuki 反应	100
6.1.3	Sonogashira 反应	112
6.1.4	Stille 反应	116
6.1.5	Negishi, Kumada 及相关反应	117
6.1.6	羰基化(carbonylation)反应	121
6.1.7	不对称的烯丙基化(allylic alkylation)反应	124
6.1.8	其他碳-碳键形成反应	127
6.2	过渡金属催化的碳-杂原子键形成	130
6.2.1	Buchwald-Hartwig 反应	130
6.2.2	Ullmann 缩合反应	133
6.2.3	其他碳-杂原子键形成的反应	135
6.3	其他过渡金属介导的过程	136
6.3.1	关环复分解反应	136
6.3.2	Pauson-Khand 反应	140
6.3.3	碳-氢键的活化	141
6.3.4	其他反应	142
6.4	重排反应	143
6.4.1	Claisen 重排	143
6.4.2	多米诺/串联 Claisen 重排	145
6.4.3	方酸-乙烯基烯酮重排	146
6.4.4	乙烯基环丁烷-环己烯重排	146
6.4.5	其他重排	148
6.5	Diels-Alder 环加成反应	149

6.6	氧化反应	153
6.7	催化转移氢化反应	155
6.8	Mitsunobu 反应	155
6.9	糖基化反应和相关的基于碳水化合物的转化	157
6.10	多组分反应	160
6.11	烷基化反应	162
6.12	芳香亲核取代反应	165
6.13	开环反应	169
6.13.1	环丙烷的开环	169
6.13.2	吡丙啶开环	170
6.13.3	环氧化物开环	170
6.14	加成和消除反应	172
6.14.1	Michael 加成	172
6.14.2	对炔烃的加成	174
6.14.3	对烯烃的加成	175
6.14.4	对腈的加成	175
6.14.5	消除反应	176
6.15	取代反应	177
6.16	烯胺和亚胺的形成	180
6.17	还原胺化反应	181
6.18	酯和酰胺的形成	183
6.19	脱羧反应	186
6.20	自由基反应	188
6.21	保护/脱保护化学反应	190
6.22	制备同位素标记的化合物	191
6.23	其他转化反应	194
6.24	杂环合成	196
6.24.1	含一个杂原子的三元杂环	196
6.24.2	含一个杂原子的四元杂环	197
6.24.3	含一个杂原子的五元杂环	197
6.24.3.1	吡咯	197
6.24.3.2	呋喃	202
6.24.3.3	噻吩	203
6.24.4	含两个杂原子的五元杂环	204

6.24.4.1	吡唑	204
6.24.4.2	咪唑	206
6.24.4.3	异噁唑	210
6.24.4.4	噁唑	212
6.24.4.5	噻唑	214
6.24.5	含有 3 个杂原子的五元杂环	217
6.24.5.1	1,2,3-三唑	217
6.24.5.2	1,2,4-噁二唑	218
6.24.5.3	1,3,4-噁二唑	219
6.24.5.4	1,3,2-二氮磷杂环戊烷	219
6.24.6	含有 4 个杂原子的五元杂环	220
6.24.7	含有一个杂原子的六元杂环	221
6.24.7.1	吡啶	221
6.24.7.2	吡喃	228
6.24.8	含有 2 个杂原子的六元杂环	230
6.24.8.1	嘧啶	230
6.24.8.2	吡嗪	236
6.24.8.3	噁嗪	238
6.24.8.4	噻嗪	240
6.24.9	含有 3 个杂原子的六元杂环	241
6.24.10	更大的杂环和多环环系	243
参考文献		246

第 7 章 文献概述 B——组合化学与高通量有机合成	259
7.1 固相有机合成	259
7.1.1 组合化学和固相有机合成	259
7.1.2 微波化学与固相有机合成	260
7.1.2.1 微波辅助有机合成中的溶剂	260
7.1.2.2 高分子载体的热稳定性和机械稳定性	261
7.1.2.3 固相合成中的特殊仪器	262
7.1.3 多肽合成及相关例子	264
7.1.4 树脂的官能团化	267
7.1.5 过渡金属催化的反应	271
7.1.6 取代反应	276

7.1.7 多组分化学反应	285
7.1.8 微波辅助的缩合反应	287
7.1.9 重排反应	288
7.1.10 切断反应	290
7.1.11 其他反应	295
7.2 可溶性高分子载体上的合成	300
7.3 氟相有机合成	309
7.4 嫁接的离子液体相负载的合成	317
7.5 高分子负载的试剂	320
7.6 高分子负载的催化剂	332
7.6.1 高分子载体上的催化剂	333
7.6.2 硅胶嫁接的催化剂	337
7.6.3 固定于玻璃上的催化剂	337
7.6.4 固定在炭上的催化剂	339
7.6.5 其他各类	340
7.7 高分子负载的净化剂	341
参考文献	345

第8章 展望和结论	349
参考文献	350

第 1 章 简介——对微波合成的认识

1.1 微波合成与药物化学

提高研发效率是当前制药业面临的最大挑战之一。在未来的 10 年里，制药业内大量的药品专利权即将到期。为了保持竞争力，制药公司需要不停地寻找策略以弥补销售额的下降，保持强劲的增长势头以及保证股东的利益。基因组学和蛋白质组学研究的影响正在引起药物靶点在数量上爆炸性的增长。目前的药物治疗主要基于仅仅大约 500 个生物靶标，而这个数目在十年后将会达到 10000。为了发现更多的能够针对所有靶点的潜在候选药物，制药公司对于应用在基因组学和蛋白质组学研究、组合化学及生物活性筛选上的高通量生产技术作了较大的投资。尽管如此，先导化合物的优化与药物化学仍然是药物研发过程中的瓶颈。研发具有所需生物活性的化合物仍是耗时而昂贵的。因此，更多的注意力正在转向化学物质的更加快速合成与筛选的技术上，以便发现功能化合物。

组合化学与高通量合成领域的技术发展对于药物化学的发展也相当有益。这一学科已经成为促进化合物库的设计、合成、纯化和分析的方法与技术发展的革新机器。这些新的工具对制药业中先导化合物的鉴定以及先导化合物的优化两方面都有着重大影响。现在可以设计合成出庞大的化合物库，用于提供针对新的治疗靶点的有价值的先导化合物。化学家一旦研究出一种合适的高速先导化合物合成法，就可以同时合成和纯化成百上千的相似分子，用以发现新的先导化合物，并且（或者）以前所未有的速度获得结构与活性的关系。

常规的平行/组合合成瓶颈在于如何优化反应条件，从而以合适的产率和纯度得到所需产物。由于很多反应序列需要至少一步或多步的长时间加热步骤，这些反应条件的优化通常耗时且困难。在受控条件下的微波辅助加热法已经成为药物化学和药物研发应用中的一门重要技术。一般情况下，它可以显著地缩短反应时间，通常可以从数天或数小时，缩短至几分钟甚至几秒钟，可以在几个小时内测定许多反应参数，从而优化目标化学反应。因此，可以凭借这一新技术通过平行的或（自动化的）连续的方法快速地合成出化合物库。此外，微波合成也能够

发现新的反应途径，用于在整体上拓展“化学空间”，尤其是“与生物相关的、药物化学的空间”。

微波合成对于药物化学的成就有着特殊的潜在影响，至少体现在药物研发的3个主要阶段：先导化合物的形成，先导化合物活性的发现和先导化合物的优化。药物化学要解决的是基础生物学和临床上的问题。它首先致力于制备合适的分子工具以确认机理，最终的努力则转向了候选药物的生化、药代动力学、药理学、临床的和具有竞争力的特征的优化。贯穿这一药物发明和发展过程的一个共同主题是速度。速度意味着竞争上的优势，更为高效地利用昂贵而有限的资源，更迅速地探究结构与活性之间的关系（SAR），得到增强的智力资产的宣传，对急需药物更及时的配送，从而最终决定了市场份额的分配。对于制药业和药物化学家而言，时间的确就是金钱，而微波化学已成为这一活跃的、对时间极其敏感的领域的一个中心工具。

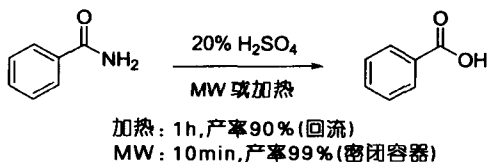
和所有科学一样，化学包含了无止境的反复假设和实验，而实验结果则指引着项目的发展。微波合成法缩短了反应时间，方便了快速跟踪和优化反应，加快了“假设—实验—结果”这一反复过程，从而在单位时间内获得更多的决定点。为了充分利用微波合成的益处，研究人员必须做好“失败是成功之母”的准备。失败可能耗费了几分钟，而一旦成功则赢得了许多小时甚至是许多天的时间。以这种速度可以对反应条件进行多种改变，允许研究人员在早晨时讨论“我们应该试什么”，而午后则讨论“结果是什么”。（“午饭后讨论”式的咒语）^[1]。所以，毫不奇怪，大部分制药公司、农用化学品公司和生物技术公司已经在他们的化学项目中将微波合成作为一线方法而大量使用，既用于化合物库的合成，也用于先导化合物的优化过程，因为他们意识到这一技术具有加速化学反应，从而加快药物研发过程的能力。

1.2 微波辅助的有机合成（MAOS）——历史简介

合成化学现在已经很少使用明火了，但是直到1855年，Robert Bunsen发明了煤气本生灯，才使这种明火热源的能量可以集中作用于反应容器。后来本生灯被恒温槽、油浴或者电热板等加热化学反应的方法所取代。在过去的几年里，通过微波能量来加热和驱动化学反应已成为科学界越来越流行的主题^[1,2]。

在20世纪40年代，微波能量最早由Percy Spencer用来加热食品，从50年代开始，微波在化学及相关工业领域已经有了多种多样的技术应用，尤其在食品处理、干燥和高分子工业上。其他的应用范围则从分析化学（微波消化，灰化和提取）^[3]到生物化学（蛋白水解，杀菌）^[3]、病理学（组织处理，组织固定）^[4]和

医学治疗（透热疗法）都有^[5]。有些奇怪的是，直到20世纪80年代中期，微波加热法才被用于有机合成。利用微波加热来加速有机化学转化（MAOS）的首个报道发表于1986年，由Richard Gedye的研究组（图示1.1）^[6]和Raymond. J. Giguere/George Majetich^[7]完成。在早期阶段，此类实验的典型操作是采用封闭的聚四氟乙烯或玻璃容器，在家用微波炉中加热，没有任何温度或压力测量装置。这种密闭的反应条件无法控制有机溶剂迅速受热升温，从而经常引起激烈的爆炸。到了20世纪90年代，一些研究组开始进行无溶剂微波化学实验研究（所谓干介质反应），这就消除了发生爆炸的危险^[8]。在这种方法中，试剂被预吸附在微波透过的（如二氧化硅，氧化铝或黏土）或是强吸收的（如石墨）无机载体上，载体可能已经另外掺入了催化剂或试剂。尤其在早期的MAOS中，无溶剂法非常流行，因为这一方法保证了家用微波炉和开放容器技术的安全使用。尽管已经发表了大量利用这种“干介质”反应进行的有趣转化的文献^[8]，但这一方法仍然存在未解决的技术难点，如加热不均匀，混合不均匀和反应温度难以精确测定，尤其是当反应规模扩大成为需要解决的要点时。



图示 1.1 苯甲酰胺的水解
首例发表的微波辅助有机合成的实例（1986）
注：MW 指微波

微波辅助合成也可以使用常规的有机溶剂在开放容器中进行。开放容器中，在大气压下，如果溶剂因微波照射而受热，则该溶剂的沸点通常会限制反应所能达到的温度。因而，为了获得高反应速率，开放容器的微波合成经常采用高沸点的微波吸收溶剂^[9]。但是，这些溶剂的应用也带来了严重的不便：如产物的分离和溶剂的循环利用。随着近来可在线监视温度和压力的现代微波反应器的出现，专用密闭容器中利用常规溶剂的MAOS又重新受到关注，Christopher R. Strauss在20世纪90年代中期率先研究了这一技术^[10]。调查受控微波辅助合成（MAOS）领域自2001年起发表的文献显示，这一趋势是很明显的。在将来，密闭容器（高压釜）和微波快速加热相结合的技术很有可能成为进行实验室规模MAOS一个可行的选择。重要的是，随着微波反应器的生产技术的不断创新，已经能够在密闭容器中进行受控的平行和自动连续反应，并且为了扩大规模而使用连续流或停流反应器。

从微波合成的早期开始，人们就在微波反应中观测到反应速率的提高，并且