

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich – Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht – Karls – Universität Heidelberg

Diversitäts- und aktivitätsorientierte

Synthese von

Boronsäure-Fragmenten

vorgelegt von

Stefan Peter Andreas Hinkes

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich – Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht – Karls – Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Stefan Peter Andreas Hinkes (Apotheker, M. Sc. Chemie)

aus Wiesbaden

Tag der mündlichen Prüfung:

Diversitäts- und aktivitätsorientierte

Synthese von

Boronsäure-Fragmenten

Erstgutachter: Prof. Dr. Christian D. P. Klein

Zweitgutachter: Prof. Dr. Günter Helmchen

Diese Arbeit entstand unter der Anleitung und im Arbeitskreis von Prof. Christian Klein am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Abteilung Medizinische Chemie, an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg im Zeitraum von November 2016 bis Januar 2021.

Teile der Arbeit wurden bereits veröffentlicht oder in anderer Form vorgestellt:

Hinkes, S. P. A.

A Highly Efficient Synthesis Pathway to Boronic Acids. Präsentation bei der DPhG-Doktoranden-/Postdocs-Tagung, 27.03. – 29.03.2019 bei Merck, Darmstadt.

Hinkes, S. P. A. and Klein, C. D. P.

Virtues of Volatility: A Facile Transesterification Approach to Boronic Acids, *Organic Letters* **2019**, 21, 9, 3048-3052.¹

Hinkes, S. P. A., Kämmerer, S. and Klein, C. D. P.

Diversity-Oriented Synthesis of Peptide-Boronic Acids by a Versatile Building Block Approach, *Chemical Science* **2020**, 11, 9898-9903.²

Diversity-Oriented Synthesis of Peptide-Boronic Acids by a Versatile Building Block Approach, vorgestellt in *Synform* **2021/02**, A21-24.³

„The more comfortable we become with being stupid, the deeper we will wade into the unknown and the more likely we are to make big discoveries.“ – Martin A. Schwartz, 2008.⁴

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Christian Klein für die Betreuung, die gute Zusammenarbeit und die Möglichkeit der Promotion in seinem Arbeitskreis bedanken. Die spannende und hochaktuelle Fragestellung hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Prof. Dr. Günter Helmchen danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie die konstruktiven und motivierenden Gespräche und Anregungen.

Für die freundliche Aufnahme am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg möchte ich mich bei Dr. Joe Lewis und Dr. David Will bedanken. Dr. Mascha Jäkel danke ich herzlich für konstruktive Anregungen und die fachliche Einführung in das Gebiet der Boronsäure-Synthese.

Mein Dank gilt selbstverständlich auch allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises, die mich auf meinem Weg begleitet und den Arbeitsalltag um zahlreiche Aktivitäten wie Tischtennis oder Poker ergänzt haben. Vor allem Dr. Tonko Dražić, Dr. Alexander Jakob und Nikos Kühl danke ich für die vielen anregenden Diskussionen und die gute Stimmung im Labor 225. Bei Severin Kämmerer bedanke ich mich für die gute Mitarbeit am Boronsäure-Projekt und seine Beteiligung an der Publikation. Dr. Tom Sundermann und Dr. Mila-Mareen Leuthold danke ich für die Organisation des Praktikums „Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten“. Karin Weiß und Viola Keller danke ich für die überaus herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis und für die Hilfe bei allen bürokratischen und administrativen Hürden. Ihr findet immer die richtigen Worte!

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Praktikanten, Bachelor- und Master-Kandidaten, die stets mit Eifer und Freude an ihren Projekten arbeiteten und mir dadurch eine große Hilfe waren. In chronologischer Reihenfolge sind dies: Ivan Kosolapov, Judith Notbohm, Sebastian Fuß, Lennart Brack, Lena Bender, Tim Sarter, Christian Bleischwitz, Bettina Metz und Alisa Nussbaumer.

Für zahlreiche NMR-Messungen und die Hilfsbereitschaft bei technischen Problemen danke ich Tobias Timmermann. Herrn Heiko Rudy sowie Daniel Wolf danke ich für die massenspektrometrische Analytik und die Instandhaltung zahlreicher Laborgeräte und Anlagen. Natascha Stefan danke ich für die Messungen der biochemischen Assays.

Vor allem aber möchte ich meiner Mutter Liane, meinem Vater Günter, meiner Schwester Cordula und meiner Partnerin Laura für die großartige Unterstützung in den letzten Jahren danken. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen!

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	III
Abstract	IV
1. Einleitung	1
1.1. Vorkommen von Borverbindungen	1
1.2. Klassifizierung organischer Borverbindungen	2
1.3. Eigenschaften von Boronsäuren	2
1.3.1. Bildung von Anhydriden und Oligomeren	2
1.3.2. Veresterung	3
1.3.3. Hydrolyse von Boronsäure-Estern	3
1.3.4. Stabilität von Boronsäuren	3
1.3.5. Analytik	4
1.4. Synthese von α -Aminoboronsäuren	5
1.4.1. MATTESON-Synthese	5
1.4.2. ELLMAN-Borylierung	6
1.4.3. Decarboxylierende Borylierungen	7
1.4.4. Weitere Methoden	9
1.5. Darstellung von Boronsäuren an der festen Phase	10
1.6. Boronsäuren in der Medizinischen Chemie	12
1.6.1. Proteasom-Inhibitoren	13
1.6.2. Benzoxaborole	13
1.6.3. β -Lactamase-Inhibitoren	13
1.6.4. Dipeptidylpeptidase-Inhibitoren	14
1.6.5. Thrombin-Inhibitoren	14
1.6.6. Antivirale Boronsäuren	15
1.6.7. Antibakterielle Boronsäuren	16
1.7. Methoden zur Entschützung von Boronsäure-Estern	17
1.7.1. Harsche Entschützungen	17
1.7.2. Transesterifizierungen	19
2. Zielsetzung	20
3. Ergebnisse und Diskussion	22
3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung	22
3.1.1. Fragmente mit hydrophober Seitenkette	24
3.1.2. Exkurs: Aufarbeitung der Pinakolester	25
3.1.3. <i>boro</i> -Phenylglycin-Derivate	26
3.1.4. Fragmente mit Amin-Seitenkettenfunktionalität	28
3.1.5. Fragmente mit Guanidin-Seitenkettenfunktionalität	31
3.1.6. Bestimmung der Enantiomerenreinheit	32
3.1.7. Fragmentkondensation und Darstellung finaler Peptidsequenzen	33
3.1.8. Eignung der ELLMAN-Route zur diversitätsorientierten Synthese	34
3.2. Entwicklung neuartiger Träger zur Immobilisierung von Boronsäuren	36
3.2.1. Darstellung neuer Harze	36
3.2.2. Experimente zur Immobilisierung	38

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung.....	41
3.3.1. Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester	41
3.3.2. Isolierung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester	42
3.3.3. Achirale Boronsäure-Fragmente.....	43
3.3.4. Entschützung der Pinakolester.....	45
3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure	48
3.4.1. Arbeitshypothese	48
3.4.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen	49
3.4.3. Analytik der freien Boronsäuren	53
3.4.4. Präkursorsynthese zur Untersuchung des Anwendungsbereichs.....	53
3.4.5. Anwendungsbereich der monophasischen Transesterifizierung	56
3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente.....	63
3.5.1. Arbeitshypothese	63
3.5.2. Darstellung der <i>N</i> -(Acyloxy)phthalimide	64
3.5.3. Decarboxylierende Borylierung der NHPI-Ester.....	67
3.5.4. Experimente zur Entfernung von Bis(pinacolato)dibor.....	68
3.5.5. Anwendungsbereich der Borylierung und IBX-Aufarbeitung	71
3.5.6. Optimierung der monophasischen Transesterifizierung.....	73
3.5.7. Experimente zur simultanen Entschützung und Aufreinigung.....	77
3.5.8. Fragmente mit Boronsäuregruppe in der Seitenkette	79
3.6. Festphasensynthese peptidischer Boronsäuren.....	82
3.6.1. Immobilisierung der Bausteine.....	82
3.6.2. Festphasensynthese der Modellsequenzen	85
4. Zusammenfassung.....	90
5. Ausblick.....	93
6. Experimental Section	95
6.1. Materials and Methods	95
6.2. Synthesis of α -aminoboronates <i>via</i> asymmetric borylation and fragment condensation	97
6.3. Synthesis of boronic acid-immobilizing solid supports	132
6.4. Synthesis of aminoboronates and deprotection experiments.....	136
6.5. Monophasic transesterification experiments	145
6.6. Synthesis of <i>N</i> -Fmoc- α -aminoboronic acids <i>via</i> decarboxylative borylation	164
6.7. Solid-phase synthesis of peptide-boronic acids.....	198
7. Literaturverzeichnis.....	207
8. Anhang	223
8.1. Abkürzungsverzeichnis	223
8.2. Kodierung der publizierten Verbindungen	227

Kurzfassung

Die Verbindungsklasse der Boronsäuren zeichnet sich durch ihre vielfältigen Anwendungen aus. Die prominente SUZUKI-MIYAJIMA-Kreuzkupplung ist heutzutage eine der am häufigsten eingesetzten chemischen Reaktionen. Boronsäuren werden nach wie vor als nützliche synthetische Intermediate zu C–C-Bindungsknüpfungen angesehen, gewinnen jedoch auch zunehmend an Bedeutung in den Materialwissenschaften, der Bioanalytik oder der Strukturbiologie. In der Medizinischen Chemie kennzeichnete die Zulassung des ersten boronsäurehaltigen Arzneistoffs, Bortezomib, durch die FDA im Jahre 2003 einen Meilenstein. Während der synthetische Zugang zu aromatischen Boronsäure-Derivaten gesichert ist, fehlt es an Syntheserouten zur routinemäßigen Darstellung aliphatischer und peptidischer Boronsäuren mit möglichst hoher Diversität. Die häufigsten Probleme bei der Synthese sind dabei der Aufbau der α -Aminoboronsäure-Partialstruktur, die Entschützung der intermediären Boronsäure-Ester sowie die Aufreinigung der finalen Verbindungen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Routen zur Darstellung von α -Aminoboronsäuren untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich manche der literaturbekannten Methoden zwar zur Darstellung entsprechender Fragmente eigneten, die anschließenden Fragmentkondensationen in Lösung jedoch nur mit erhöhtem Aufwand realisierbar waren. Daher wurden innovative Ansätze etabliert, die den Aufbau größerer Molekül-Bibliotheken ermöglichen.

Um den Zugang zu komplexen Boronsäuren zu erhalten, wurde eine neuartige Methode zur effizienten und simplen Entschützung von Boronsäure-Estern entwickelt. Die Transesterifizierung mit flüchtiger Methylboronsäure in einphasigen Systemen ermöglichte dabei die quantitative Überführung aromatischer, aliphatischer und peptidischer Ester in die entsprechenden freien Boronsäuren. Die Aufreinigung konnte dabei durch simple Evaporation von Reagenz, Nebenprodukt und Lösungsmittel erfolgen. Auch die Hydrolyse von äußerst stabilen Pinandiolestern erfolgte effizient mithilfe des in dieser Arbeit entwickelten Ansatzes.

Mithilfe der monophasischen Transesterifizierung wurde der Zugang zu einer bisher unbekanntem Verbindungsklasse eröffnet, den Fmoc- α -Aminoboronsäuren, welche sich zur routinemäßigen Festphasensynthese an kommerziell erhältlichem 1-Glycerol-Harz eignen. Die hier beschriebenen Synthesemethoden ermöglichen den Zugang zu einer Vielzahl an Boronsäuren nach einem Baukastenprinzip und haben daher das Potenzial, konventionelle Routen zu ergänzen oder sogar zu ersetzen.

Abstract

The compound class of boronic acids stands out due to its manifold applications, with the prominent SUZUKI-MIYAUURA reaction being one of the most frequently used synthetic methods throughout organic chemistry. To date, boronic acids are considered as versatile intermediates for C–C bond formations, however they have also gained importance in various disciplines, for instance materials science, bioanalytics and structural biology. In medicinal chemistry, the FDA approval of bortezomib in 2003 as the first boronic acid drug and the first-in-class proteasome inhibitor constituted a milestone. Whereas the synthetic access to aromatic boronic acids is well-established, there is a lack of synthesis routes to obtain aliphatic or peptidic compounds with respect to a high diversity. The most troublesome steps are the formation of the α -aminoboronic acid partial structure, the deprotection of intermediate boronic esters and the purification of final compounds.

In the course of this work, various synthetic methods for the construction of α -aminoboronates have been investigated. It was found that some of the literature-known methods could be applied to building-block strategies. However, subsequent fragment condensation in solution was tedious. Thereby, the conventional approaches were considered unsuitable for library synthesis.

To gain access to a number of complex boronic acids, an innovative method for the efficient and straightforward deprotection of boronic esters was developed. The monophasic transesterification with volatile methylboronic acid enabled the quantitative conversion of aromatic, aliphatic and peptidic esters into their boronic acid counterparts. Subsequent purification was achieved by simple evaporation of the by-product, the excess methylboronic acid and the solvent system, which makes it superior to conventional approaches. Even the hydrolysis of exceptionally stable pinanediol esters proceeded smoothly with the method that has been developed in the course of this work.

Applying the monophasic transesterification reaction granted access to a novel compound class, Fmoc- α -aminoboronic acids, which are readily employable in solid-phase synthesis on commercially available 1-glycerol resin. This enabled a diversity-oriented building-block approach to obtain peptide-boronic acids. The synthetic methods described in this work facilitate access to numerous boronic acids and bear the potential to complement or even replace the conventional approaches.

1. Einleitung

1.1. Vorkommen von Borverbindungen

Das seltene Halbmetall Bor kommt in der Natur nicht elementar, sondern hauptsächlich in Form diverser anorganischer Sauerstoffverbindungen wie Borax ($\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$) oder Kernit ($\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) vor.⁵ In den Weltmeeren finden sich durchschnittlich ca. 20 ppm Borsäure.⁶ Für das Wachstum höherer Pflanzen ist die Aufnahme von Bor in Form von Borsäure essenziell. Diese induziert die Dimerisierung von Rhamnogalacturonan II, eines wichtigen Strukturpolysaccharids in der Zellwand höherer Pflanzen.⁷⁻⁸

Auch in Säugetieren scheinen Borverbindungen an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt zu sein. So soll Bor unter anderem eine Rolle beim Knochenwachstum, der Wundheilung oder dem Metabolismus von Sexualhormonen spielen, auch eine antiinflammatorische Wirkung wird diskutiert.⁹ Der zyklische Borat-Diester Calcium-Fructoborat kann vom Menschen durch den Verzehr von Früchten und bestimmten Gemüsesorten aufgenommen werden. Die tägliche Aufnahme von Bor wird je nach Region auf 1-2 mg pro Tag geschätzt.¹⁰⁻¹¹ Da bis heute nicht geklärt ist, ob Bor als Spurenelement für den Menschen notwendig oder schon in geringen Mengen toxisch ist, empfiehlt die European Food Safety Authority (EFSA) eine Aufnahme von höchstens 10 mg Bor pro Tag für Erwachsene.¹²

Der antibakteriell wirksame Makrozyklus Boromycin ist die erste in der Natur entdeckte Organobor-Verbindung.¹³ Sie wird von bestimmten *Streptomyces*-Arten produziert und ist wirksam gegen grampositive Bakterien. Strukturell verwandt ist das 1975 isolierte Aplasmomycin, das ebenfalls von Streptomyceten produziert wird.¹⁴⁻¹⁵ Seitdem wurden weitere natürlich vorkommende Borverbindungen identifiziert, bei denen es sich jedoch fast ausschließlich um Borsäure-Ester handelt. Bis heute sind keine in der Natur vorkommenden Boronsäure-Derivate bekannt.

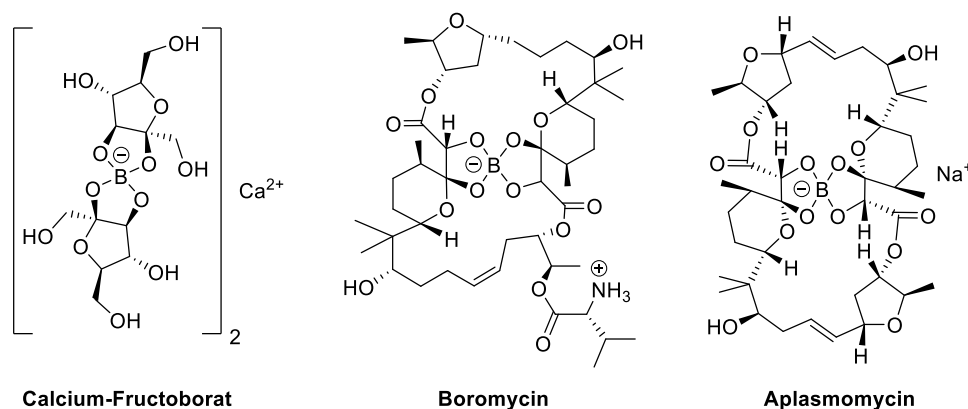


Abbildung 1: natürlich vorkommende Tetraoxoborat-Ester.

1.2. Klassifizierung organischer Borverbindungen

Bor besitzt die Ordnungszahl 5 und steht damit im Periodensystem links neben Kohlenstoff. Als Halbmetall ist es trotz seiner metallischen Eigenschaften in der Lage, kovalente Bindungen einzugehen und Kohlenstoff in organischen Verbindungen zu ersetzen. In seinen trigonalplanaren Verbindungen stellt Bor aufgrund des freien *p*-Orbitals ein Elektrophil mit hoher Lewis-Azidität dar. Anionische, tetravalente Borverbindungen sind dagegen isoelektronisch zu den entsprechenden ungeladenen Kohlenstoff-Verbindungen. Obwohl Bor-Kohlenstoff-Bindungen leicht durch nukleophile Oxidationsmittel gespalten werden können, stellen sie prinzipiell keine schwachen Bindungen dar.^{11,16}

Zu elektronenreichen Heteroatomen wie Sauerstoff, Stickstoff oder Halogenen besitzt Bor eine besonders hohe Affinität. Stabile organische Bor-Verbindungen enthalten daher mindestens eine Heteroatom-Bindung, während Trialkylborane mitunter leichtentzündlich sind oder sich sogar explosionsartig zersetzen können.¹⁷ Borverbindungen lassen sich anhand ihres Substitutionsmusters unterteilen (Abbildung 2).

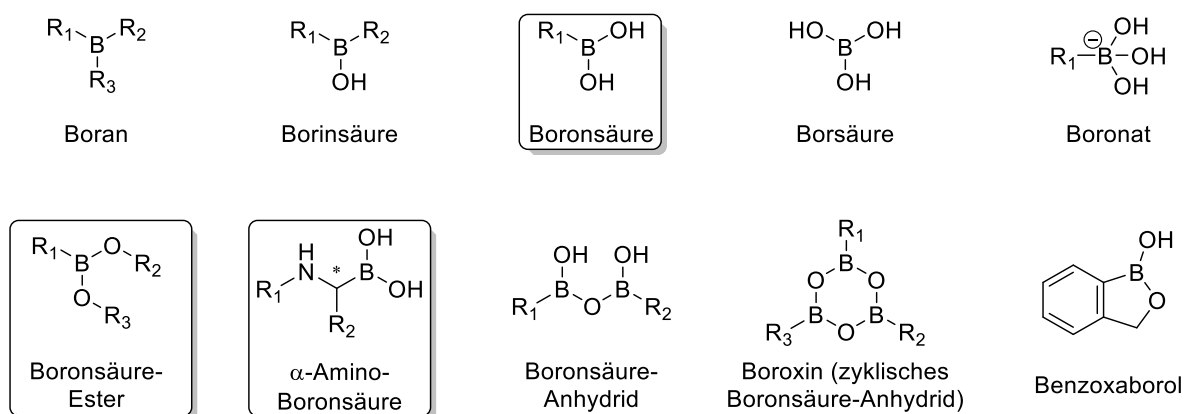


Abbildung 2: Strukturformeln ausgewählter Borverbindungen (R = Organyl). Die für die vorliegende Arbeit besonders relevanten Spezies wurden hervorgehoben.

1.3. Eigenschaften von Boronsäuren

Aufgrund ihrer Lewis-Azidität stehen Boronsäuren in wässrigen Lösungen im Gleichgewicht zu den entsprechenden anionischen, tetraedrischen Boronaten. Boronsäuren besitzen je nach Organylrest einen pK_s -Wert von 8 bis 11, wobei aromatische Derivate in der Regel als azider als aliphatische Derivate einzuordnen sind.¹⁸⁻²⁰

1.3.1. Bildung von Anhydriden und Oligomeren

Boronsäuren besitzen eine hohe Tendenz zur Bildung von Anhydriden und Oligomeren durch Trocknen unter vermindertem Druck, beispielsweise am Rotationsverdampfer oder während

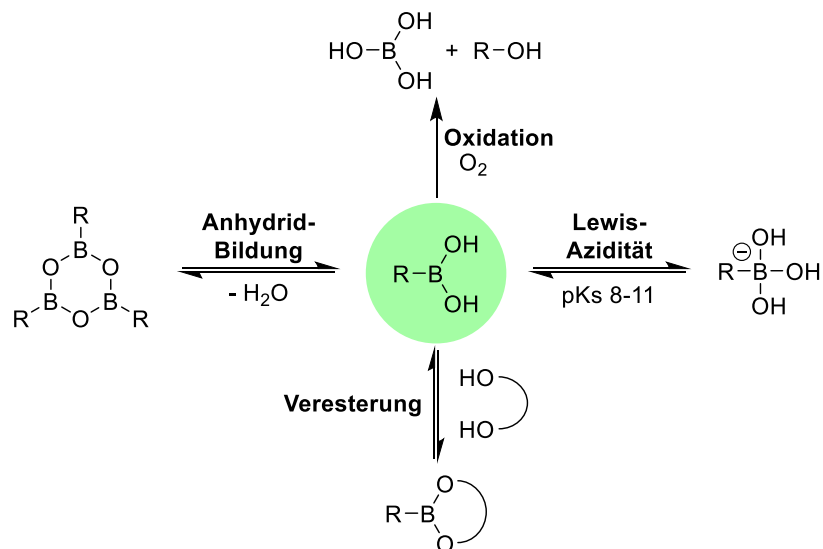
Gefriertrocknungsprozessen. Auch wenn dieser Prozess in der Regel reversibel ist, kann er mitunter einen großen Einfluss auf Stabilität und Analytik der Verbindungen haben.

1.3.2. Veresterung

Aufgrund der Elektrophilie des Boratoms ist es unumgänglich, Boronsäuren in Syntheserouten in geschützter Form als deren Ester einzusetzen und diese anschließend wieder zu hydrolysieren. Aufgrund der hohen Affinität zu Nucleophilen, insbesondere 1,2-Diolen, verlaufen Veresterungen von Boronsäuren oft quantitativ und ohne Zusätze in einer Vielzahl von Lösungsmitteln ab.¹⁶

1.3.3. Hydrolyse von Boronsäure-Estern

Zur relativen Stabilität verschiedener Boronsäure-Ester gibt es diverse Veröffentlichungen.^{16, 21-22} Da azyklische Boronsäure-Ester (z.B. Methyl- oder *iso*-Propylester) sowie sterisch ungehinderte zyklische Ester (z.B. Ethylenglykol-, Glycerol-, oder Catecholester) in wässrigen Lösungen schnell hydrolysieren, wurden sterisch besonders anspruchsvolle veresternde Gruppen entwickelt (z.B. Pinakol oder Pinandiol). Mit diesen ergeben sich Boronsäure-Ester, die auch in wässrigen Systemen leicht handhabbar sind und sich oft sogar chromatographisch aufreinigen lassen. Vielmehr stellt es heutzutage oft ein Problem dar, die stabilen Schutzgruppen am Ende der Synthese wieder zu entfernen. Dazu wurden verschiedene Strategien entwickelt, auf die in Abschnitt 1.7 näher eingegangen wird.



Schema 1: ausgewählte Reaktionen von Boronsäuren.

1.3.4. Stabilität von Boronsäuren

Disproportionierungen zu den entsprechenden Borinsäuren und Borsäure sind zwar prinzipiell denkbar, thermodynamisch aber ungünstig und werden deshalb nur selten beobachtet.¹⁶ Oxidationen mit Luftsauerstoff verlaufen dagegen exotherm und führen je nach Art und

Substitutionsmuster der Boronsäuren zu einer starken Beeinträchtigung der Stabilität. Alkylboronsäuren sind im Allgemeinen wesentlich oxidationsempfindlicher als Arylboronsäuren.

Es wurde festgestellt, dass freie Boronsäuren in wässrigen Systemen deutlich weniger anfällig für oxidative Zersetzungsprozesse als im trockenen Zustand sind. Hydrathüllen scheinen einerseits einen schützenden Effekt zu haben, andererseits wird vermutet, dass Autoxidationen durch Anhydride, z.B. Boroxine, katalysiert werden.²³ Eine weitere bekannte Zersetzungsreaktion, die Protodeborylierung, tritt ebenfalls vermehrt in getrockneten Produkten auf.²⁴ α -Aminoboronsäuren gelten als besonders anfällig für solche Protodeborylierungen, bei denen sich die entsprechenden Amine bilden.²⁵⁻²⁶

1.3.5. Analytik

Eine Quantifizierung der oben beschriebenen Bildung von Anhydriden ist nur schwer möglich und hängt vom Trocknungsprozess jeder einzelnen Charge ab. Kommerziell erhältliche Boronsäuren tragen daher oft Hinweise wie „contains varying amounts of anhydrides“. Daraus resultiert auch, dass freie Boronsäuren bei der Bestimmung von Schmelzpunkten oft inkonsistente Resultate ergeben, ähnliches gilt für die Elementaranalyse. Diese Methoden sind daher zur Untersuchung von Identität und Reinheit von Boronsäuren ungeeignet.¹⁶

Aufgrund des natürlichen Isotopenverhältnisses von Bor (ca. 80% ^{11}B und 20% ^{10}B) lassen sich borhaltige Verbindungen leicht mittels Massenspektrometrie anhand ihres ungewöhnlichen Isotopenmusters identifizieren. Auch hier werden oft Anhydride detektiert, sodass $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ als Fragment bei Elektrospray-Ionisation (ESI) oft beobachtet wird. Schwer ionisierbare Verbindungen können im analytischen Maßstab durch Zugabe von Diethanolamin in entsprechende Ester überführt werden, die bei positiver Ionisierung sehr gut detektierbar sind.¹⁶

Die NMR-Spektroskopie von Boronsäuren ist problemlos möglich, solange NMR-Röhrchen aus Quarzglas verwendet werden. Es sollten jedoch geringe Anteile an Deuteriumoxid zur Probe gegeben werden, um vorliegende Anhydride aufzulösen und so die Analytik zu erleichtern. Durch ^{11}B -NMR-Spektroskopie kann das Substitutionsmuster der direkt an das Bor-Atom gebundenen Atome überprüft werden, sodass beispielsweise Boronsäuren leicht von Borinsäuren unterschieden werden können. Die Unterscheidung von freien Boronsäuren und deren Estern ist dagegen aufgrund des gleichen Substitutionsmusters nur schwer möglich.

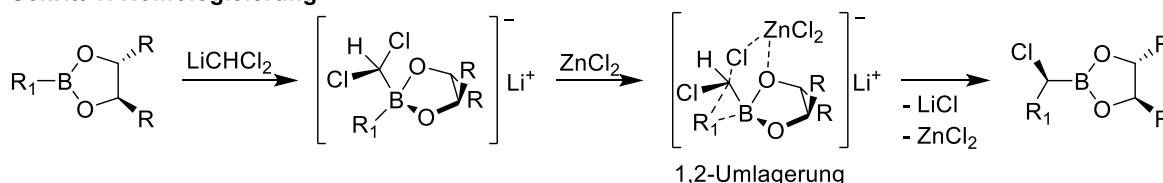
1.4. Synthese von α -Aminoboronsäuren

Zahlreiche Methoden zur Boronsäure-Synthese sind literaturbekannt. Aufgrund ihrer enormen Bedeutung in Kreuzkupplungen, allen voran der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion mit ihren modernen Varianten,²⁷ sind aromatische Derivate noch immer die prominentesten Vertreter ihrer Verbindungsklasse. An dieser Stelle sei daher auf die einschlägige Literatur zur Darstellung aromatischer Boronsäuren verwiesen.^{16, 28-29} Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Arbeit wird im Folgenden näher auf die Synthese von α -Aminoboronsäuren eingegangen. Auch zur Darstellung dieser Verbindungsklasse gibt es Übersichtsarbeiten.³⁰⁻³¹

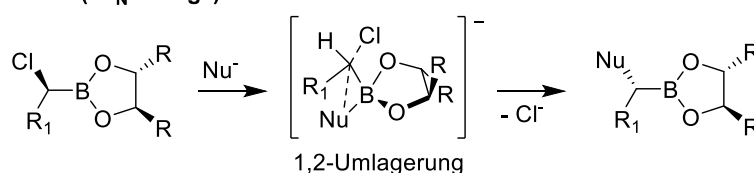
1.4.1. MATTESON-Synthese

Der erste Zugang zu α -Aminoboronsäuren wurde durch die Pionierarbeit von MATTESON hergestellt. 1980 beschrieb er die stereoselektive Darstellung homologer α -Chlorboronsäure-Ester aus Boronsäure-Estern durch Umsetzung mit LiCHCl_2 und ZnCl_2 (Schema 2).³²⁻³³ Dabei fungiert LiCHCl_2 als Carbenoid, während ZnCl_2 die 1,2-Umlagerung katalysiert. Der verbleibende Chlorid-Substituent kann anschließend durch eine Reihe von Nukleophilen in einer erneuten 1,2-Umlagerung, die formal einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion ähnelt, ersetzt werden.

Schritt 1: Homologisierung



Schritt 2: Substitution ("S_N2-artig")



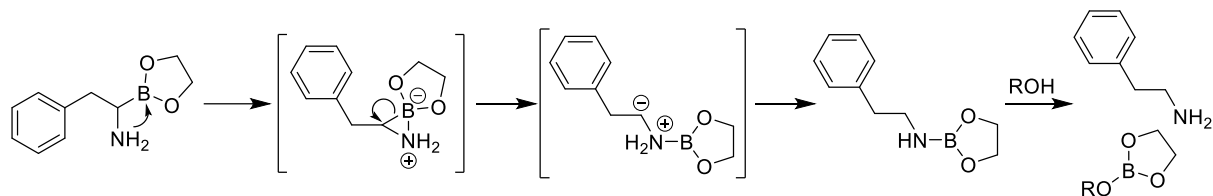
Schema 2: Mechanismus der MATTESON-Homologisierung und anschließende Umsetzung mit Nukleophilen.³²⁻³⁴

MATTESON erkannte schnell den generellen Nutzen der Methode zur asymmetrischen Darstellung von α -Aminoboronsäure-Derivaten und identifizierte nur ein Jahr später *R*-1-Acetamido-2-phenylethanboronsäure als potenten Chymotrypsin-Inhibitor.³⁵ Bis heute ist die MATTESON-Homologisierung eine der am häufigsten verfolgten Strategien zur Darstellung von α -Aminoboronsäuren.³⁴ Ihr größter Vorteil ist die hohe Stereoselektivität durch Verwendung chiraler Estergruppen wie Pinandiol oder C_2 -symmetrischen Diolen.

MATTESON beschrieb aber auch selbst bereits Probleme seiner Syntheseroute. Beim Versuch der Darstellung von *boro*-Phenylalanin-Derivaten konnte er beispielsweise nur deborylierte

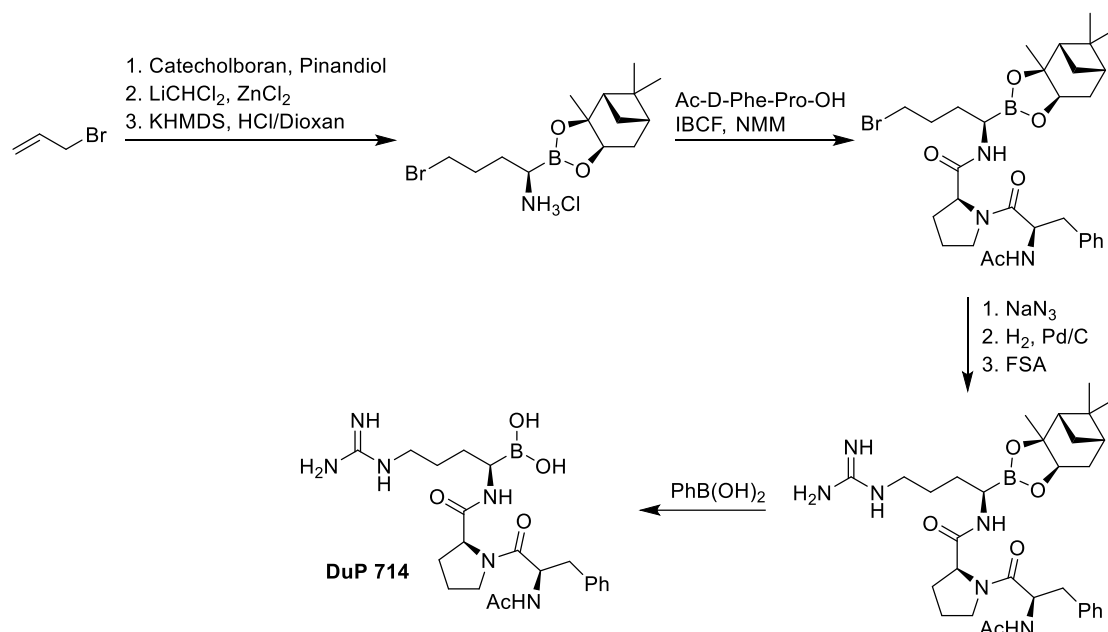
1.4. Synthese von α -Aminoboronsäuren

Produkte isolieren, sobald eine freie Aminogruppe vorlag. Grund dafür war die von ihm erstmals beschriebene Deborylierung, die für α -Aminoboronsäuren mit freier Aminogruppe besonders relevant ist (Schema 3). Darüber hinaus beschrieb er die Problematik der Abtrennung der veresternden Gruppen wie Ethylenglykol oder Pinakol.²⁵



Schema 3: Mechanismus der Deborylierung durch 1,2-Umlagerung und anschließende Hydrolyse.

Bei der Darstellung funktionalisierter α -Aminoboronsäure-Derivate kann es außerdem zu Inkompatibilitäten mit dem Carbenoid kommen. So müssen Seitenketten oft nachträglich aufgebaut werden, was beispielsweise bei *boro*-Arginin-Derivaten mit einem erhöhten Aufwand verbunden ist. WITYAK *et al.* verfolgten diese Strategie 1995 zur Darstellung des Thrombin-Inhibitors **DuP 714** (Schema 4).³⁶ Daraus wird ersichtlich, dass die MATTESON-Homologisierung zur diversitätsorientierten Synthese von Molekül-Bibliotheken nur bedingt einsetzbar ist.

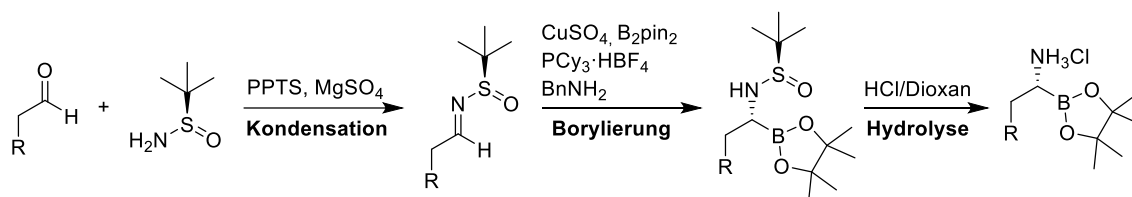


Schema 4: Syntheseroute zur Darstellung von **DuP 714** in acht Stufen.

1.4.2. ELLMAN-Borylierung

Die Arbeitsgruppe von ELLMAN publizierte 2008 eine Methode zur asymmetrischen, Kupfer(I)-katalysierten Borylierung von *tert*-Butylsulfinylimininen.³⁷ Ausgehend von kommerziell erhältlichen Aldehyden gelang ihnen die Darstellung chiraler α -Aminoboronsäure-Ester in drei Stufen. Das dazu eingesetzte, enantiomerenreine *tert*-Butylsulfinamid diente dabei gleichzeitig

als Schutzgruppe und chirales Auxiliar. 2014 publizierte dieselbe Arbeitsgruppe eine optimierte Variante, die unter wässrigen Bedingungen mit unempfindlichem Kupfer-(II)-sulfat abläuft (Schema 5).³⁸



Schema 5: ELLMAN-Route zur asymmetrischen Darstellung von α -Aminoboronaten.³⁸

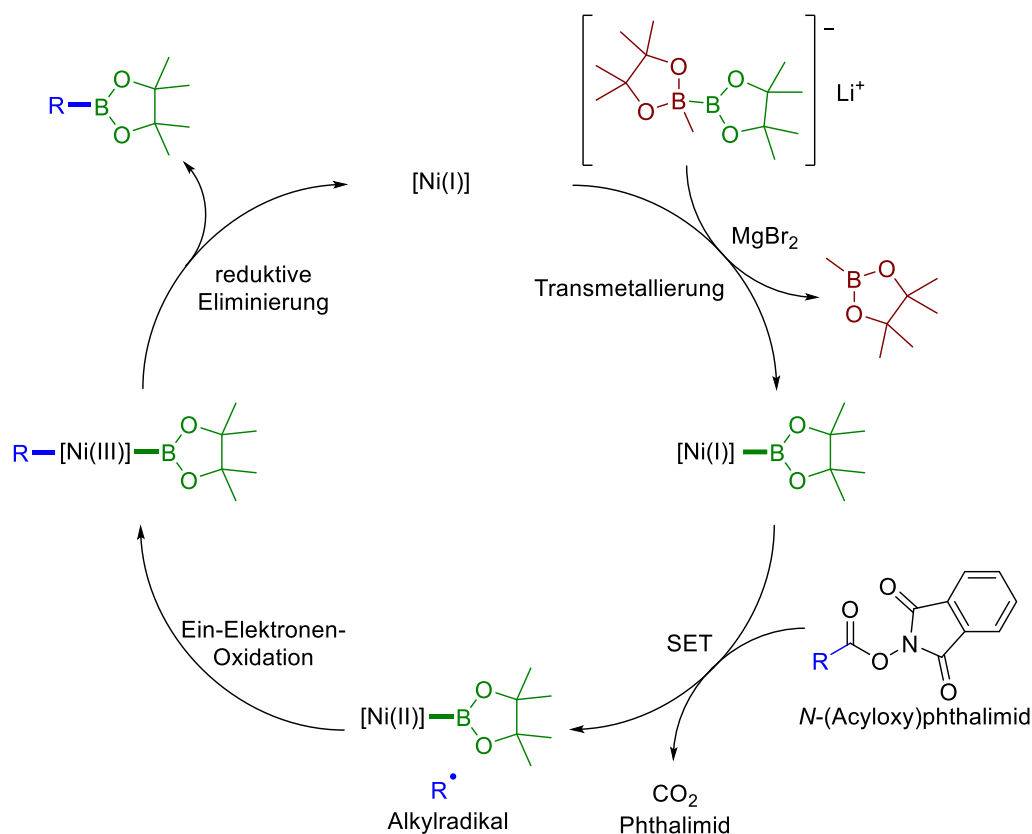
Ein Vorteil der Methode besteht in der Verfügbarkeit der Aldehyd-Präkursoren sowie den milden Reaktionsbedingungen. Die so erhaltenen Bausteine konnten zu Fragmentkondensationen in Lösung eingesetzt werden. Problematisch waren jedoch die Stabilität der Intermediate und insbesondere der Ammoniumsalze nach der Hydrolyse.

1.4.3. Decarboxylierende Borylierungen

Zu den modernen Methoden zur Darstellung von Boronsäure-Derivaten zählen die decarboxylierenden Borylierungen, bei welchen Carbonsäuren als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden. Mittlerweile sind Metall-katalysierte, organokatalytische und photochemische Varianten bekannt.³⁹

Die Arbeitsgruppe von BARAN konnte 2017 zeigen, dass aliphatische Carbonsäuren in ihre entsprechenden Pinakolyboronate überführt werden können.⁴⁰ Dazu wird die freie Säure zunächst mit *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) verestert, um Redox-Aktivester zu erzeugen. In der Literatur sind diese für ihre Verwendbarkeit in Ein-Elektronen-Übertragungen (*single electron transfer*, SET) bekannt.⁴¹⁻⁴² Die dabei entstehenden Radikal-Anionen zerfallen zu Phthalimid und CO₂, sodass ein Alkylradikal zurückbleibt. In einem vorgelagerten Schritt muss außerdem das Borylierungsreagenz Bis(pinacolato)dibor (B₂pin₂) durch Alkylierung aktiviert werden. Dies gelingt unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser mit Methyllithium, wobei der entsprechende Boronat-Komplex [B₂pin₂Me]Li gebildet wird. Durch Nickelkatalyse können Alkylradikal und aktiviertes B₂pin₂ zur Reaktion gebracht werden, ein denkbarer Katalysezyklus dazu ist in Schema 6 abgebildet.³⁹

Die Autoren konnten zeigen, dass sich ihre Variante auf eine Vielzahl aliphatischer Derivate anwenden ließ. Es konnten primäre, sekundäre und tertiäre Boronate erzeugt werden, auch die Darstellung der α -Aminoboronsäuren Bortezomib und Ixazomib (vgl. Abschnitt 1.6.1) war möglich.⁴⁰



Schema 6: plausibler Katalysezyklus der decarboxylierenden Borylierung.³⁹⁻⁴⁰

Nur ein Jahr später publizierte dieselbe Arbeitsgruppe eine einfacher handzuhabende, Kupfer-katalysierte Variante, die sich besonders durch ihre kurze Reaktionszeit von meist fünf Minuten auszeichnet.⁴³ Sie stellten jedoch fest, dass die Ausbeuten im Vergleich zur Nickel-katalysierten Variante bei der Darstellung von α -Aminoboronsäure-Derivaten etwas niedriger ausfielen.⁴³

Photochemisch ablaufende decarboxylierende Borylierungen finden sich ebenfalls in der Literatur. Dazu wurden beispielsweise Iridium-basierte Photo-Redox-Katalysatoren eingesetzt, die Darstellung von α -Aminoboronsäuren wurde aber entweder nicht untersucht oder war nicht erfolgreich.⁴⁴ Ebenfalls 2017 berichtete die Arbeitsgruppe von AGGARWAL über eine photochemisch induzierte decarboxylierende Borylierung aliphatischer NHPI-Ester.⁴⁵ Auch sie konnten mit ihrer eigentlich vielseitigen Methode keine α -Aminoboronsäure-Derivate darstellen, was verdeutlicht, wie schwer der Zugang zu dieser Verbindungsklasse ist.

1.4.4. Weitere Methoden

Die Arbeitsgruppe von YUDIN beschrieb 2012 den Zugang zu α -Borylisocyanaten durch *boro*-Alkyl-Migration von MIDA-Boronaten.⁴⁶⁻⁴⁷ Diese Methode konnten sie zur Darstellung von α -Aminoboronsäure-Derivaten nutzen, es gelang ihnen jedoch nur für Verbindungen ohne reaktive Seitenkette (z.B. *boro*-Phe oder *boro*-Leu). Deren Zugang war jedoch bereits *via* MATTESON-Homologisierung gesichert. Ähnliches gilt für die von derselben Gruppe beschriebenen α -Borylisocyanide und α -Borylaldehyde, die sie jedoch erfolgreich in Mehrkomponenten-Reaktionen zur Darstellung peptidischer Aminoboronsäuren einsetzen konnten.⁴⁸⁻⁵⁰

In Anlehnung an die ELLMAN-Borylierung wurden Methoden zur Borylierung von *tert*-Butylsulfinyliminen beschrieben, die nicht Metall-katalysiert, sondern über *N*-heterozyklische Carbene (NHC) ablaufen.⁵¹ Ein Nachteil ist jedoch, dass die komplexen NHC-Präkursoren nicht kommerziell erhältlich sind.

Die Gruppe von NEGISHI veröffentlichte 2018 eine enantiospezifische Methode zur Darstellung tertiärer α -Aminoboronsäuren.⁵² Dazu war jedoch die Lithiierung entsprechend geschützter tertiärer Amine mit *sec*-Butyllithium notwendig, woraus Einschränkungen in der Anwendbarkeit ersichtlich werden.⁵²

REYES *et al.* beschrieben 2020 eine enantioselektive, Rhodium-katalysierte Borylierung aliphatischer Carbonsäureamide über einen chiralen Monophosphit-Liganden.⁵³ Damit gelang ihnen unter anderem die asymmetrische Synthese von Bortezomib. Sie erkannten aber die Notwendigkeit einer aromatischen dirigierenden Gruppe im Substrat, was den Nutzen der Methode stark einschränkt.

1.5. Darstellung von Boronsäuren an der festen Phase

Die Mehrheit der literaturbekannten Synthesen und Modifikationen von Boronsäuren an festen Trägern betrifft aromatische Derivate. Die ersten Immobilisierungen von Boronsäuren an feste Träger zur chemischen Modifikation wurden 1999 beschrieben.⁵⁴⁻⁵⁵ CARBONI *et al.* konnten durch ein eigens synthetisiertes Polystyrolharz mit 1,3-Diol-Linker Arylboronsäuren anbinden und modifizieren.⁵⁵ Dabei waren jedoch harsche Bedingungen zur Beladung und vor allem zur Abspaltung der Boronsäuren vom Träger notwendig. Im selben Jahr veröffentlichte die Arbeitsgruppe von HALL eine Methode zur Darstellung eines Polystyrolharzes mit Diethanolamin-Linker (DEAM-PS-Harz) und dessen Verwendung zur Immobilisierung und Derivatisierung von Boronsäuren.⁵⁶ Durch Verwendung dieses Trägers gelang die Beladung und Abspaltung unter milden Bedingungen. Drei Jahre später publizierte der gleiche Arbeitskreis einen erleichterten Zugang zum erwähnten Harz sowie eine Reihe nützlicher Modifikationen von Boronsäuren an der festen Phase, unter anderem nukleophile Substitutionen oder reduktive Aminierungen.⁵⁷ Auch Transferreaktionen mit verschiedenen Harzen waren möglich. Mit beiden Harzen konnten jedoch nur aromatische Bausteine in hohen Ausbeuten derivatisiert werden. Die Anbindung der aliphatischen *n*-Butylboronsäure an DEAM-PS-Harz erfolgte beispielsweise nur zu 50%.⁵⁶

Im Jahr 2000 wurden bereits α -Aminoboronsäuren als potente HCV-NS3-Protease-Inhibitoren unter Zuhilfenahme von Modifikationen an der festen Phase dargestellt.⁵⁸ Dabei musste jedoch die Diol-Einheit in Lösung verestert und erst nach Anfügen eines weiteren Bausteins an Rink-Amid-Harz gebunden werden, woraus eine sehr aufwändige Syntheseroute resultierte.⁵⁸ Auch die Verwendung fester Träger mit Catechol-basierten Linkern wurde bereits von YANG *et al.* zur Immobilisierung von Boronsäuren beschrieben.

Im Arbeitskreis von Prof. KLEIN stellten Dr. BEHNAM und Dr. SUNDERMANN 2016 fest, dass sich kommerziell erhältliches 1-Glycerolharz ebenfalls zur Beladung und Modifizierung von Boronsäuren eignete.⁵⁹ Die Reaktionsbedingungen der Arbeitsgruppe von HALL zur Beladung und Abspaltung vom DEAM-PS-Harz konnten dabei auf 1-Glycerolharz übertragen werden. Ein Vorteil der von BEHNAM *et al.* beschriebenen Methode ist die stabilere Bindung der Boronsäure-Ester, sodass nicht unbedingt auf die Verwendung wasserfreier Lösungsmittel zur Festphasensynthese geachtet werden muss. Im Jahr 2018 wurde 1-Glycerolharz von DANIELS *et al.* erstmals zur Festphasensynthese von α -Aminoboronsäuren, eingesetzt.⁶⁰ Der zur Synthese von Bortezomib und Ixazomib benötigte Baustein *boro*-Leucin wurde jedoch durch konventionelle MATTESON-Homologisierung und anschließende biphasische

Transesterifizierung erhalten. Auch Methoden zur Festphasensynthese von β -Aminoboronsäuren wurden bereits beschrieben. Der Arbeitsgruppe von YUDIN gelang 2019 die Darstellung N-terminaler Aminoboronsäuren im Sinne einer Umpolung durch stabile Boryl-Aldehyde.⁶¹ Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die beschriebenen Methoden zur Festphasensynthese von Boronsäuren.

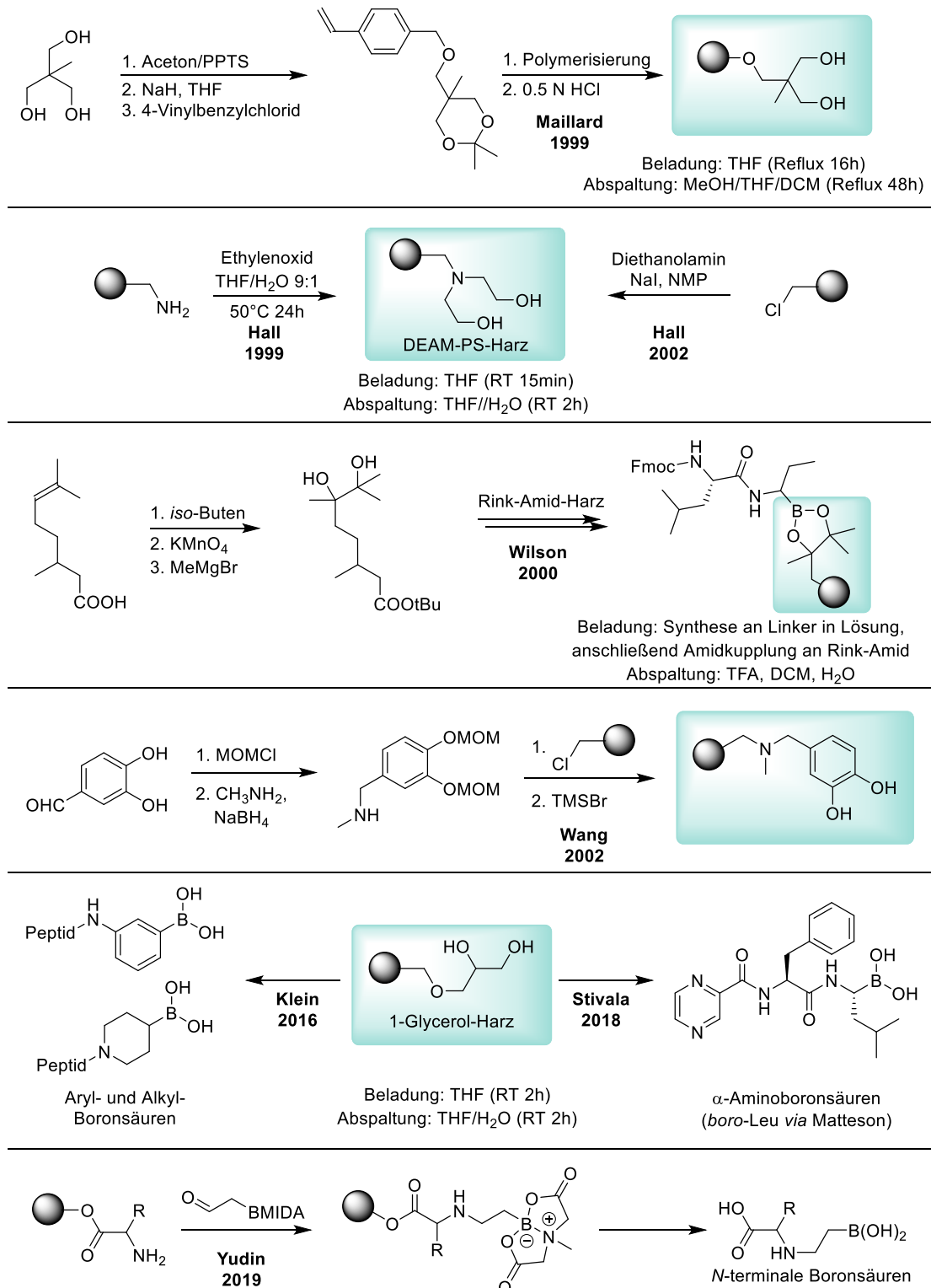


Abbildung 3: Auswahl an literaturbekannten Methoden zur Festphasensynthese von Boronsäuren.

1.6. Boronsäuren in der Medizinischen Chemie

Boronsäuren sind aufgrund ihrer Elektrophilie in der Lage, kovalent-reversible Bindungen mit einer Vielzahl an Nucleophilen einzugehen, wodurch sie in ihrer Reaktivität ein Alleinstellungsmerkmal besitzen. Diese Eigenschaft kann man sich heutzutage in der Strukturbiologie zur Proteinkristallisation, aber auch bei der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe, insbesondere Protease-Inhibitoren, zunutze machen.⁶²⁻⁶³ Abbildung 4 gibt eine Übersicht der zugelassenen Boronsäuren sowie wichtige in klinischen Studien untersuchte Verbindungen.

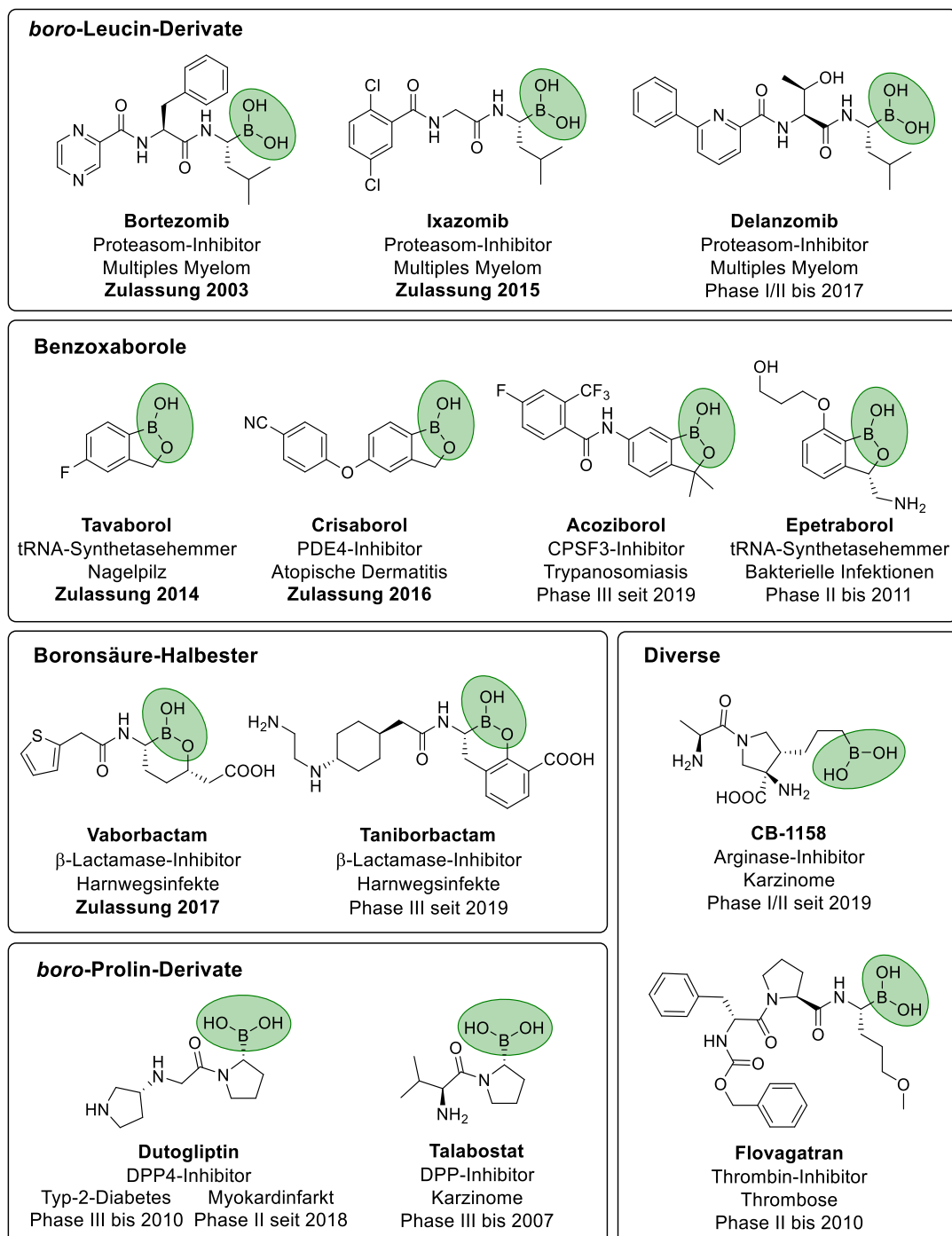


Abbildung 4: Auswahl zugelassener oder in klinischen Studien untersuchter Boronsäure-Derivate.

1.6.1. Proteasom-Inhibitoren

Organische Borverbindungen wurden lange als generell toxisch angesehen, weshalb deren therapeutisches Potenzial bis Ende des 20. Jahrhunderts unentdeckt blieb.⁶⁴ Dies änderte sich 2003 mit der Zulassung von **Bortezomib** durch die FDA. Diese Verbindung stellt die erste als Arzneistoff zugelassene Boronsäure und gleichzeitig den ersten Proteasom-Inhibitor (*first-in-class*-Therapeutikum) dar.⁶⁵⁻⁶⁷ Durch eine kovalent-reversible Bindung an die $\beta 5$ -Untereinheit (Chymotrypsin-ähnliche katalytische Aktivität) des Proteasom-Komplexes werden wichtige Signalwege zum Abbau gealterter Proteine blockiert. Dies führt zu einer Hemmung des Tumorwachstums und der Angiogenese.⁶⁵ Auch gesunde Zellen sind davon betroffen, es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese sich rasch regenerieren können, während funktionale Proteasom-Einheiten für Tumorzellen essenziell sind. So wurde in *in-vitro*-Experimenten beispielsweise festgestellt, dass Myelomzellen bis zu 1000-mal sensitiver auf eine Bortezomib-induzierte Apoptose reagieren als gesunde Plasmazellen.⁶⁸ Im Jahr 2015 wurde mit **Ixazomib** eine weitere peptidische Boronsäure zugelassen. Größter Vorteil dieses Proteasom-Inhibitors der zweiten Generation ist seine orale Bioverfügbarkeit von 57%, wodurch dieser in Form von Kapseln verabreicht werden kann.⁶⁹ Dies wurde durch Veresterung der Boronsäure-Gruppe mit Zitronensäure im Sinne einer *Prodrug*-Strategie realisiert.⁶⁹⁻⁷⁰ Die strukturell eng verwandte Verbindung **Delanzomib**⁷¹ befand sich ebenfalls in klinischen Studien zur Behandlung von Lymphomen und Myelomen, die weitere Entwicklung wurde aber wegen zu geringer Wirksamkeit eingestellt.⁷²

1.6.2. Benzoxaborole

Das kleine Molekül **Tavaborol** (AN-2690) wurde 2014 zur topischen Behandlung von Nagelpilz zugelassen.⁷³ Es hemmt die Leucyl-t-RNA-Synthetase und damit die Proteinbiosynthese von Pilzen. Die strukturverwandte Verbindung **Crisaborol** ist ein entzündungshemmender PDE4-Inhibitor, der 2016 zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen wurde.⁷⁴ Bei **Epetraborol** (GSK2251052) handelt es sich um einen Inhibitor der bakteriellen Leucyl-tRNA-Synthetase, der in klinischen Phase-II-Studien näher untersucht wurde. Die Entwicklung wurde jedoch eingestellt, da es zu einer raschen Resistenzbildung kam.⁷⁵ **Acoziborol** (SCYX-7158) ist ebenfalls ein Benzoxaborol-Derivat und befindet sich derzeit in klinischen Studien zur Behandlung der afrikanischen Schlafkrankheit (Trypanosomiasis).⁷⁶ Eine Beantragung der Zulassung wird 2021 erwartet.⁷⁷

1.6.3. β -Lactamase-Inhibitoren

Mit **Vaborbactam** wurde 2017 der erste borhaltige β -Lactamase-Inhibitor zugelassen. In Kombination mit Meropenem, einem β -Lactam-Antibiotikum, wird er zur Therapie

komplizierter Harnwegsinfekte eingesetzt.⁷⁸ Seit 2019 befindet sich ein weiterer β -Lactamase-Inhibitor, **Taniborbactam**, in klinischen Phase-III-Studien. Dieser gilt als vielversprechender Breitband-Inhibitor von Serin- β -Lactamasen, aber auch Metallo- β -Lactamasen.⁷⁹ Die bisher effizienteste Syntheseroute verläuft jedoch in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3%.⁸⁰

1.6.4. Dipeptidylpeptidase-Inhibitoren

Talabostat (Val-*boro*-Pro) ist ein potenter, aber unselektiver Inhibitor von Dipeptidylpeptidasen (DPP), unter anderem der DPP8/9 oder des *fibroblast activation protein* (FAP).⁸¹ Die Verbindung wurde in klinischen Studien gegen diverse Tumore, unter anderem Lungenkarzinome oder Nierenkarzinome, getestet. Aktuell (Stand: Oktober 2020) befindet sich Talabostat in einer Phase II-Studie zur Behandlung rezidivierender, solider Tumore.⁸² **Dutogliptin** ist dagegen ein selektiver DPP4-Inhibitor, der zur Behandlung des Typ-2-Diabetes Mellitus untersucht wurde.⁸³ Die Entwicklung wurde wegen der Verfügbarkeit anderer DPP4-Inhibitoren zunächst eingestellt.⁸⁴ Derzeit befindet sich die Verbindung jedoch wieder in klinischen Studien, diesmal in Kombination mit Filgrastim zur unterstützenden Behandlung nach einem Myokardinfarkt.⁸⁵

1.6.5. Thrombin-Inhibitoren

Boronsäuren als Thrombin-Inhibitoren wurden bereits 1990 erstmals beschrieben.⁸⁶ Dabei wurde unter anderem die Darstellung von *boro*-Arginin mittels MATTESON-Homologisierung näher untersucht. Das daraus hervorgegangene Ac-D-Phe-Pro-*boro*-Arg (**DuP 714**)^{36, 86} kam zwar in klinischen Tests zum Einsatz, wurde aber wegen seines unzureichenden Selektivitätsprofils nicht näher untersucht.⁸⁷ Die Weiterentwicklung **Flovagatran** stellt auch ohne basischen Rest einen potenten Thrombin-Inhibitor ($K_i \sim 7$ nM) dar und wurde in Phase-II-Studien getestet. Zu weiteren Studien kam es jedoch nicht, da andere, oral verfügbare Antikoagulanzen wie Dabigatran schneller Marktreife erlangten.⁸⁸

Bei Betrachtung der zugelassenen oder in klinischen Phasen befindlichen Boronsäuren fällt auf, dass die strukturelle Diversität der Moleküle recht gering ist, die Verbindungen aber zu vielfältigen Anwendungen untersucht werden. Dies verdeutlicht das Potenzial von Boronsäuren und deren Derivaten in der Medizinischen Chemie bei gleichzeitig unzureichendem synthetischen Zugang. Es fehlen also diversitätsorientierte und simple Synthesestrategien zur Darstellung dieser komplexen und vielseitig einsetzbaren Verbindungsklasse.

1.6.6. Antivirale Boronsäuren

Peptidische Boronsäuren als HCV-NS3-Protease-Inhibitoren mit pikomolarer Aktivität am isolierten Enzym wurden bereits 2009 beschrieben.⁸⁹ Die erste Boronsäure als potenter Inhibitor flaviviraler NS3-Proteasen war das *boro*-Peptid Bz-Nle-Lys-Arg-Arg-B(OH)₂, welches nanomolare Hemmwerte gegen die isolierte Dengue-NS3-Protease erzielte, aber nur geringe Zellpermeabilität aufwies.⁹⁰ Die strukturell verwandte Verbindung Bz-Nle-Lys-Lys-Arg-B(OH)₂ wurde als potenter Inhibitor der isolierten Gelbfieber-NS3-Protease beschrieben.⁹¹

Basierend auf der 1995 publizierte Syntheseroute des Thrombin-Inhibitors **DuP 714**³⁶ konnten NITSCHKE *et al.* im Arbeitskreis von Prof. KLEIN peptidische Boronsäuren als potente Inhibitoren flaviviraler Proteasen entwickeln.⁹² Aufgrund ihres kovalenten Bindungsmodus gelang dabei die Kristallisation der NS2B-NS3-Proteasen des Zika-Virus⁹³ und des West-Nil-Virus⁹² (Abbildung 5) im Komplex mit peptidischen Boronsäuren.

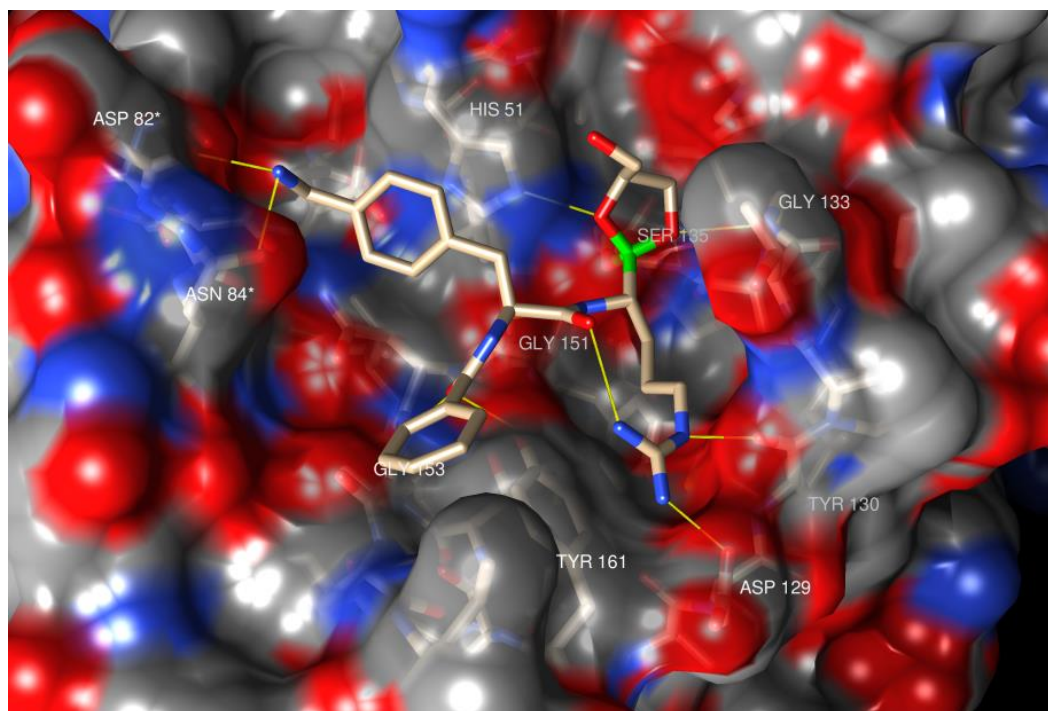
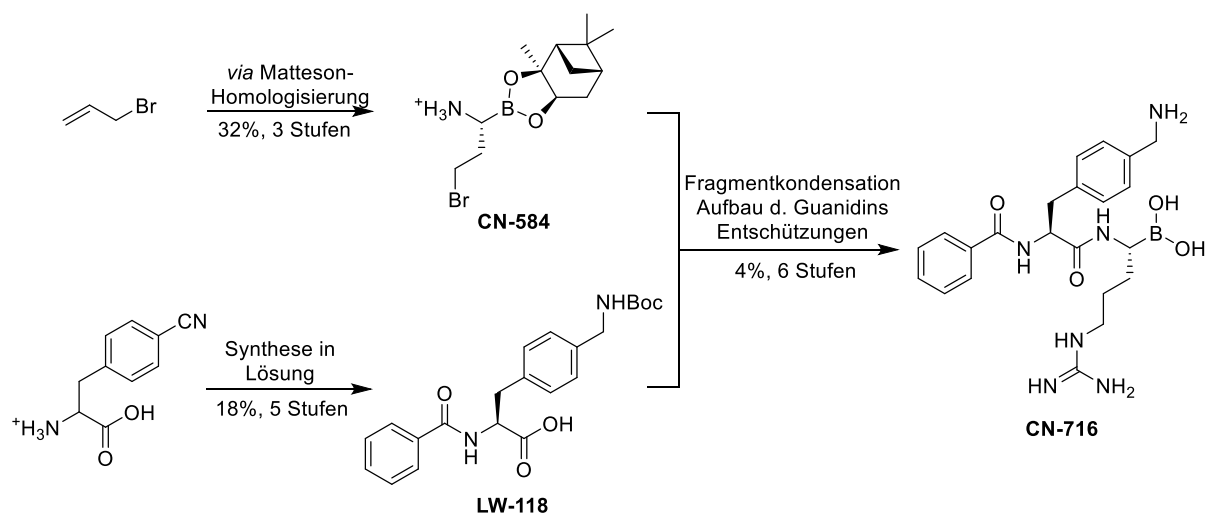


Abbildung 5: Glycerolester von **CN-716** im Komplex mit der WNV-NS2B-NS3-Protease (PDB-Code 5IDK).⁹² Die mit einem Stern (*) gekennzeichneten Aminosäuren sind Teil der NS2B-Domäne. Kohlenstoff ist in weiß (Ligand) bzw. grau (Enzym), Sauerstoff in rot, Stickstoff in blau und Bor in grün dargestellt. Die Abbildung wurde mit der Software „UCSF Chimera 1.11.1“⁹⁴ erstellt und dem Exposé zur vorliegenden Arbeit entnommen.¹¹

Analog zur komplexen Synthese von **DuP 714** erfolgte die Darstellung der ant Flaviviralen Boronsäure **CN-716** in 11 Stufen und 0.8% Gesamtausbeute trotz konvergenter Route (Schema 7).⁹²



Schema 7: Syntheseroute der zur Proteinkristallisation eingesetzten Verbindung **CN-716**.⁹²

1.6.7. Antibakterielle Boronsäuren

Neben den bereits beschriebenen β -Lactamase-Inhibitoren wurden Boronsäuren auch als selbst antibakteriell wirksame Verbindungen untersucht. Beispielsweise wurden substratanaloge *boro*-D-Alanin-Derivate als potente Inhibitoren Penicillin-bindender Proteine (PBP) identifiziert.⁹⁵ Darauf basierend konnten mehrere PBP durch kovalente Bindung peptidischer Boronsäuren zur Kristallisation gebracht werden.⁹⁶⁻⁹⁷ Bemerkenswert war dabei der besondere, tri-kovalente Bindungsmodus einiger Derivate, welche über zwei Serin-Hydroxylgruppen und eine Lysin-Seitenkette im aktiven Zentrum des PBP binden konnten.⁹⁸

INGLIS *et al.* untersuchten aromatische Boronsäuren als PBP-Inhibitoren. Dazu testeten sie verschiedene kommerziell erhältliche Bausteine und identifizierten 3-Amino-5-boronobenzoessäure als interessante Leitstruktur, die sie weiter derivatisieren konnten.⁹⁹

GOZINHA *et al.* gelang bereits die Synthese einer kleinen α -Aminoboronsäure-Bibliothek, welche sie unter anderem auf Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* untersuchten.¹⁰⁰ Die Verbindungen waren jedoch frei von reaktiven Seitenketten, und klare Struktur-Wirkungs-Beziehungen waren nicht erkennbar.

1.7. Methoden zur Entschützung von Boronsäure-Estern

Eine elegante Methode zur Entschützung stellt die 1994 erstmals beschriebene Umsetzung mit Natriumperodat (NaIO_4) dar.¹¹⁰⁻¹¹¹ Durch Glykolspaltung der veresternden Gruppe wird diese in Lösung dem Gleichgewicht entzogen, sodass im Falle von Pinakol zwei Äquivalente Aceton entstehen. Auch hier muss im Anschluss jedoch eine chromatographische Aufreinigung erfolgen, weshalb die Methode vor allem zur Darstellung stabiler aromatischer Boronsäuren eingesetzt wird. Die Kohlenstoff-Bor-Bindung ist erstaunlich resistent gegenüber dem elektrophilen Oxidationsmittel NaIO_4 , Inkompatibilitäten mit anderen funktionellen Gruppen sind jedoch häufig.

Die B–F-Bindung ist die stabilste kovalente Bindung zu Bor. Boronsäure-Ester können daher mit geeigneten Reagenzien in Difluorborate oder Trifluorborate überführt werden.¹¹² Dazu wird Kaliumhydrogendifluorid (KHF_2) eingesetzt, welches als HF-Additionsverbindung glasätzende und gesundheitsschädliche Eigenschaften besitzt.¹¹³⁻¹¹⁵ Auch hier werden oft Nebenreaktionen beobachtet.

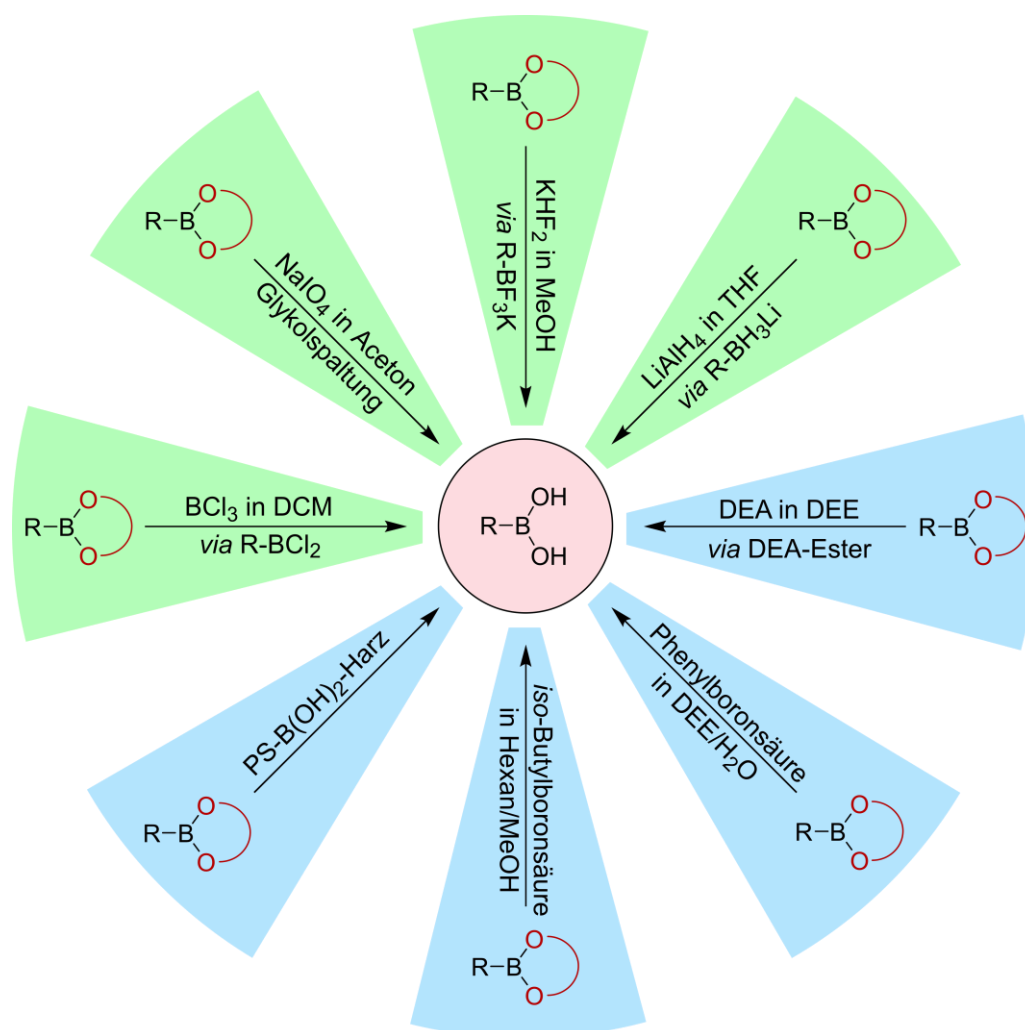


Abbildung 6: Übersicht der etablierten Methoden zur Entschützung von Boronsäure-Estern. Diese beruhen entweder auf dem Einsatz reaktiver Chemikalien (grün) oder auf der Transesterifizierung in mehrphasigen Systemen (blau).

1.7.2. Transesterifizierungen

Grundgedanke der biphasischen Transesterifizierungen ist die Separation eines unpolaren Nebenprodukts von der freien Boronsäure durch Verwendung zweier nicht miteinander mischbarer Phasen. Die beiden Ausgangsverbindungen, also der zu hydrolysierende Pinakolester und das Transesterifizierungsreagenz müssen sich jedoch in der gleichen Phase befinden, damit die Reaktion überhaupt ablaufen kann. Aufgrund dieser speziellen Voraussetzungen sind niedrige Ausbeuten und/oder verunreinigte Produkte oft die Folge.¹¹⁶ Beispiele für biphasische Entschützungen sind die Transesterifizierung mit Phenylboronsäure in Wasser/Diethylether^{36, 110} oder *iso*-Butylboronsäure in Methanol/Hexan (Abbildung 7).¹¹⁷ Diese finden bevorzugt Einsatz in der Darstellung polarer peptidischer Boronsäuren und sind zur Entschützung unpolarer Verbindungen ungeeignet. Der Thrombin-Inhibitor **DuP 714** war die erste Verbindung, die mittels Transesterifizierung dargestellt wurde.³⁶

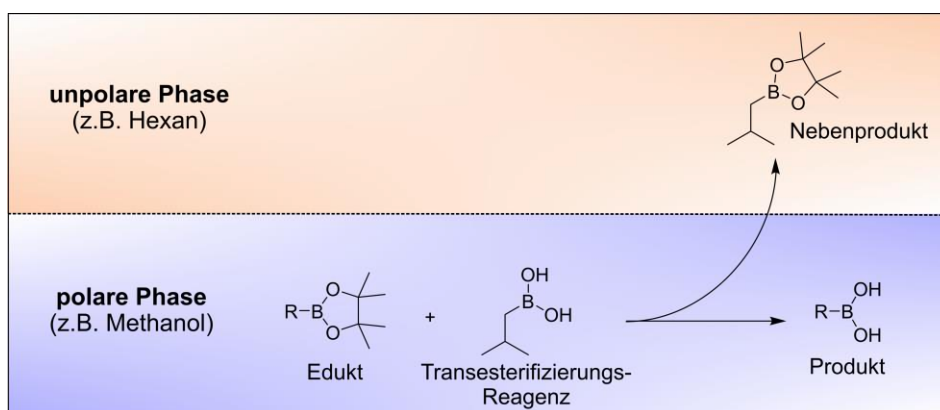


Abbildung 7: Darstellung der biphasischen Transesterifizierung mit *iso*-Butylboronsäure.

Auch zweistufige Verfahren zur Umesterung mit Diethanolamin mit anschließender Hydrolyse sind literaturbekannt.^{105, 118-120} Dabei muss jedoch der entstehende Diethanolamin-Ester in Ether unlöslich sein und dem Gleichgewicht entzogen werden, sodass das Intermediat durch Filtration gewonnen werden kann. Nach Hydrolyse muss die freie Boronsäure dagegen wieder in Ether löslich sein, um Diethanolamin abtrennen zu können. Diese Bedingungen zeigen bereits, dass die Entschützung mittels Diethanolamin nur in speziellen Fällen erfolgversprechend sein kann. Besonders bei unpolaren Boronsäuren findet sie Anwendung, konnte jedoch auch zur Darstellung der instabilen peptidischen Boronsäure Delanzomib eingesetzt werden.¹¹⁷

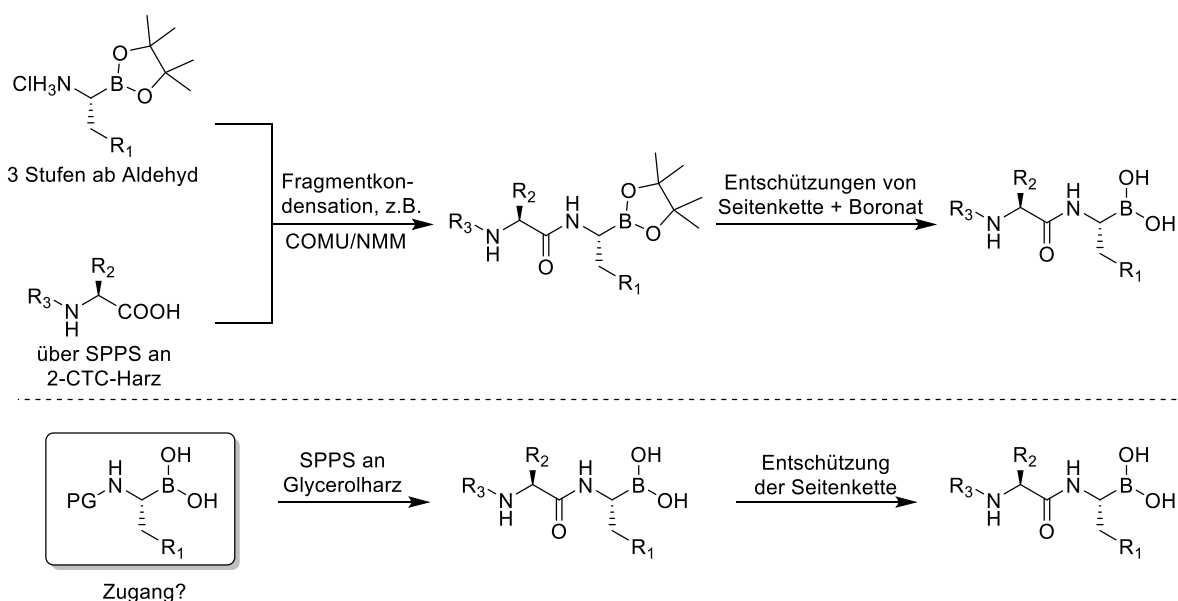
Ebenfalls beschrieben wurden heterogene biphasische Transesterifizierungen, also Entschützungen durch Verwendung eines PS-Harzes mit Boronsäure-Linker. Diese fanden jedoch nur unter harschen Bedingungen in hoher Ausbeute statt und wurden bisher nur für aromatische Boronsäuren beschrieben.¹²¹

2. Zielsetzung

Ausgehend von den beschriebenen Vorarbeiten sollen neue Syntheserouten entwickelt werden, die es ermöglichen, Bibliotheken von Boronsäurefragmenten zu erstellen. Um dieses Ziel zu erreichen, erscheint eine Kombination aus Synthesen an der festen Phase mit Synthesen in Lösung vielversprechend.¹¹

Anhand literaturbekannter Methoden zur Synthese von α -Aminoboronsäuren, allen voran die MATTESON-Homologisierung sowie die Borylierung nach ELLMAN, soll der Zugang zu peptidischen Boronsäuren nach einer Baustein-Strategie untersucht werden. Die etablierten Methoden erzielen zwar teils hohe Stereoselektivitäten, sind aber zur Darstellung größerer Molekül-Bibliotheken mit großem Aufwand verbunden. Dies liegt unter anderem an der dazu vorgesehenen Fragmentkondensation eines entsprechenden α -Aminoboronsäure-Bausteins und dem peptidischen Rest in Lösung. Darüber hinaus kann die finale Entschützung des Boronsäure-Esters und die chromatographische Aufreinigung der finalen Verbindungen problematisch sein, insbesondere bei der MATTESON-Variante, in der oft äußerst stabile Pinandiolester eingesetzt werden.

Zur Entschützung von Boronsäure-Estern sollen daher simple Alternativen evaluiert werden, da etablierte Methoden wie die biphasische Transesterifizierung mit Phenylboronsäure bei Vorarbeiten von NITSCHKE *et al.* oft nicht zu zufriedenstellenden Ausbeuten führten.⁹² Zur Synthese einer möglichst hohen Vielfalt an Boronsäure-Fragmenten wäre eine milde und gleichzeitig effiziente Entschützungsmethode von Vorteil.



Schema 9: Strategien zur Darstellung peptidischer Boronsäuren über Lösungssynthese (oben) und Festphasensynthese (unten). PG = engl. *protecting group*, Schutzgruppe.

Um mühsame Fragmentkondensationen zu umgehen, soll basierend auf den Ergebnissen von BEHNAM *et al.*⁵⁹ die Möglichkeit zur Synthese peptidischer Boronsäuren an der festen Phase evaluiert werden. Diese bietet einerseits den Vorteil, dass eine Aufreinigung während der Synthese durch Waschschrte am Harz möglich ist. Darüber hinaus könnte ein kombinatorischer Aufbau von Molekül-Bibliotheken erfolgen, sofern entsprechend geeignete Bausteine verfügbar wären. Dazu soll der Zugang zu geeigneten α -Aminoboronsäure-Bausteinen, beispielsweise Fmoc- α -Aminoboronsäuren, untersucht und nach Möglichkeit hergestellt werden.

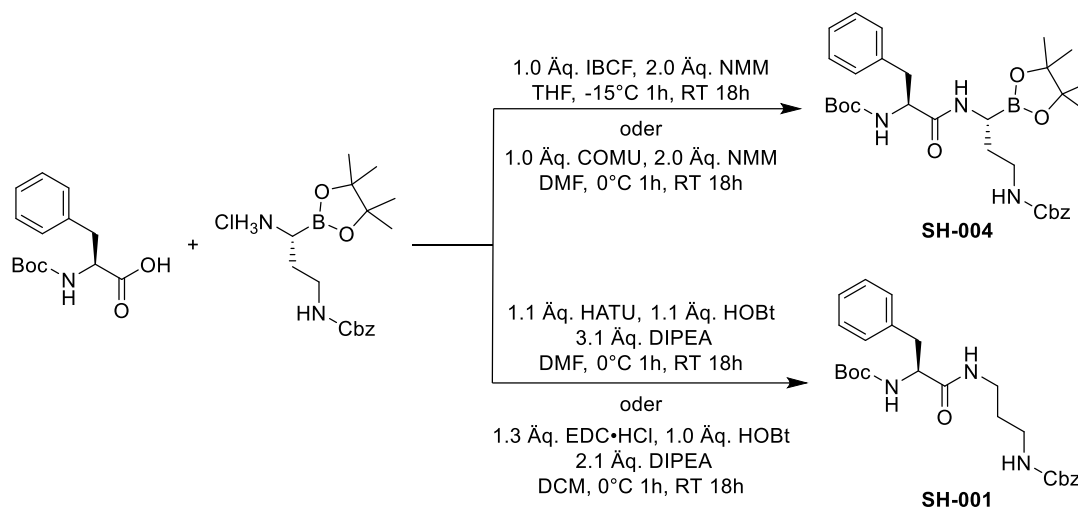
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung

Die Veröffentlichungen der ELLMAN-Gruppe zur asymmetrischen, Kupfer-katalysierten Borylierung chiraler *tert*-Butylsulfinylimine aus den Jahren 2008³⁷ und 2014³⁸ sollten auf ihren Nutzen zur Darstellung peptidischer α -Aminoboronsäuren untersucht werden. Im Fokus sollte dabei die Darstellung boronsäurehaltiger Aminosäure-Analoga zum Einsatz in der kombinatorischen Synthese peptidischer Boronsäuren stehen. Die Vorarbeiten der ELLMAN-Gruppe zeigen die generelle Anwendbarkeit des Konzepts. Bisher wurden jedoch lediglich *boro*-Analoga der proteinogenen Aminosäuren Leucin, Valin und Phenylalanin mittels ELLMAN-Borylierung in hoher Diastereomerenreinheit dargestellt.³⁷ Es gibt daher einen hohen Bedarf zur Weiterentwicklung der Methode und Etablierung einer diversitätsorientierten Synthese von α -Aminoboronsäuren.

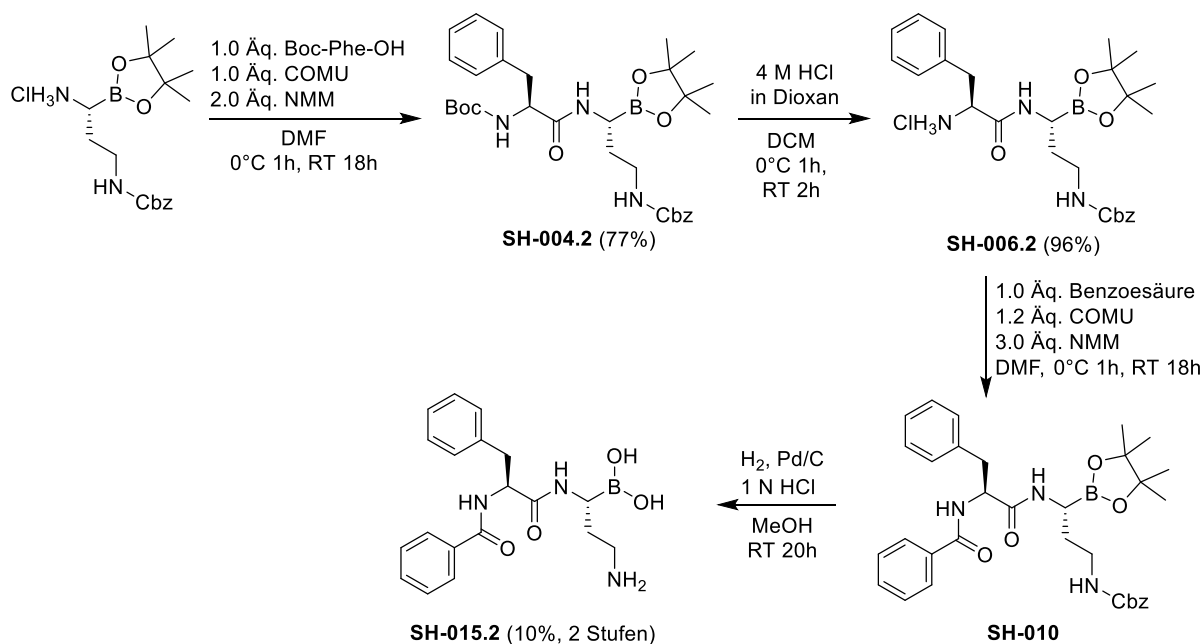
Zunächst wurden Experimente zur Kupplung der α -Aminoboronsäure-Pinakolester mit peptidischen Bausteinen mit freiem Carboxyl-Terminus in Lösung durchgeführt. Die Optimierung dieses Schlüsselschritts war essenziell für die Etablierung der geplanten Syntheseroute. Als Modellverbindungen dienten kommerziell erhältliches Boc-Phe-OH und literaturbekanntes H-Dab(Cbz)-Bpin-HCl (zur Verfügung gestellt von Dr. MASCHA JÄKEL).³⁸ Es stellte sich heraus, dass die Kupplungsbedingungen besonders hinsichtlich der Wahl des Kupplungsreagenzes und der Reaktionstemperatur eine kritische Rolle für den Erfolg der Kupplung spielten. Dabei war besonders darauf zu achten, dass die freie Aminoboronsäure-Spezies den basischen Kupplungsbedingungen so kurz wie möglich exponiert sein sollte, um die in Konkurrenz stehende Protodeborylierung zu vermeiden. Von großer Bedeutung zur Unterdrückung dieser prominenten Nebenreaktion waren niedrige Reaktionstemperaturen und eine schnelle Umsetzung mit der aktivierten Carbonsäure. Es stellte sich heraus, dass *iso*-Butylchlorformiat (IBCF) oder COMU als Kupplungsreagenzien aufgrund ihrer schnellen Umsetzung und ihres vergleichsweise geringen sterischen Anspruchs geeignet sind, während bei Verwendung von HATU oder EDC hauptsächlich das Protodeborylierungsprodukt isoliert wurde (Schema 10).

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung



Schema 10: Untersuchung verschiedener Kupplungsbedingungen mit dem jeweils entstandenen Hauptprodukt.

Weitere Fragmentkondensationen wurden daher mit COMU oder IBCF durchgeführt. Zur Evaluierung der Syntheseroute wurde das Modellpeptid Bz-Phe-Dab-B(OH)₂ (**SH-015.2**) mit einer Gesamtausbeute von 7% synthetisiert (Schema 11). Dabei stellte sich die Isolierung des Boronsäure-Pinakolesters nach Entfernung der Cbz-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung als problematisch heraus.



Schema 11: Synthese des Modellpeptids **SH-015.2** zur Evaluierung der Syntheseroute.

Dieser war zwar stabil unter den reduzierenden Bedingungen, aber nicht während der chromatographischen Aufreinigung mittels RP-HPLC. Es konnte gezeigt werden, dass eine partielle Hydrolyse während der chromatographischen Aufreinigung stattfand, sodass das finale Produkt in niedriger Ausbeute von 10% isoliert wurde. Das Phänomen der Hydrolyse aromatischer Boronsäure-Pinakolester unter RP-HPLC-Bedingungen wurde bereits in der

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung

Literatur beschrieben.¹²²⁻¹²³ Es wurde vermutet, dass der Effekt bei aliphatischen und peptidischen Boronsäuren noch stärker zum Tragen kommt. Die Pinakol-geschützte Vorstufe konnte weder durch Normalphasenchromatographie noch durch RP-HPLC isoliert werden, was die niedrige Gesamtausbeute erklärt.

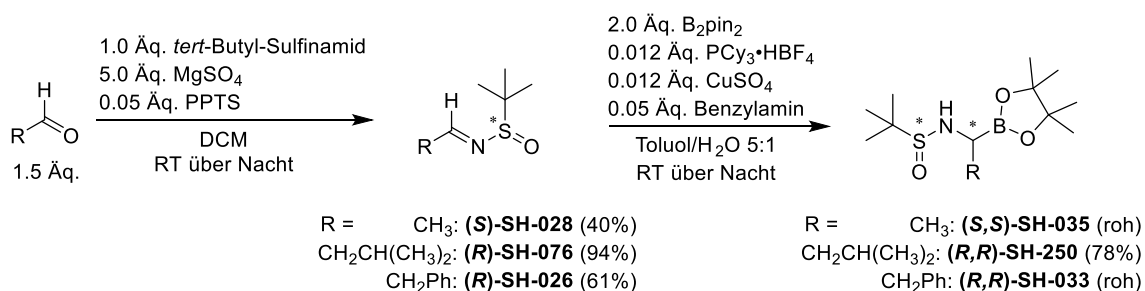
Durch die Synthese des Modellpeptids **SH-015.2** konnten bereits Probleme des geplanten Zugangs zu peptidischen Boronsäuren festgestellt werden. Zum einen wurde Protodeborylierung als Nebenreaktion während der Fragmentkondensation beobachtet, die voraussichtlich mit steigendem sterischen Anspruch der Fragmente an Bedeutung gewinnt. Darüber hinaus bestanden Schwierigkeiten in der Aufreinigung und Handhabung der intermediären Pinakolester.

Im nächsten Schritt sollte die von der Arbeitsgruppe um ELLMAN beschriebene Methode der asymmetrischen Kupfer-katalysierten Borylierung von *tert*-Butylsulfinyliminen³⁷⁻³⁸ hinsichtlich ihres Nutzens zur Darstellung weiterer, für die Arbeitsgruppe interessanter α -Aminoboronsäure-Fragmente untersucht werden. Der Fokus sollte dabei zunächst auf Boronsäure-Analoga der natürlich vorkommenden α -Aminocarbonsäuren gelegt werden.

Es fiel auf, dass die zur Borylierung benötigten Aldehyd-Präkursoren nur sehr eingeschränkt kommerziell erhältlich waren. So kann die Synthese von *boro*-Leucin- oder *boro*-Phenylalanin-Derivaten zwar ausgehend von käuflich erhältlichem *iso*-Butanal bzw. Phenylacetaldehyd erfolgen. Andere Moleküle wie 2-*tert*-Butoxyacetaldehyd als Vorstufe zu *tert*-Butyl-geschütztem Serin sind aber entweder sehr teuer oder nicht kommerziell erhältlich. Es müssten daher je nach gewünschtem Baustein zusätzlich zur beschriebenen dreistufigen Syntheseroute weitere Schritte zur Darstellung der entsprechenden Aldehyde eingeplant werden.

3.1.1. Fragmente mit hydrophober Seitenkette

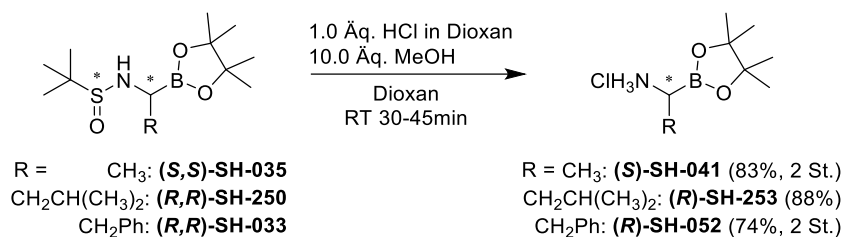
Erste Experimente wurden mit den günstigen und kleinen Verbindungen Acetaldehyd, 3-Methylbutanal und Phenylacetaldehyd zur Darstellung von Fragmenten mit hydrophober Seitenkette durchgeführt (Schema 12).



Schema 12: Darstellung von α -Aminoboronsäure-Derivaten mit hydrophober Seitenkette.

Die Mehrheit der dargestellten Borylierungsprodukte stellte sich dabei als instabil gegenüber Kieselgel heraus. Auch die Verwendung von deaktiviertem Kieselgel ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/V) als stationäre Phase führte nicht zu besseren Resultaten. Je flacher der Fließmittelgradient und je länger die Chromatographie-Säule, umso höher war der Grad der Zersetzung, was sich mit den Erkenntnissen der ELLMAN-Gruppe deckt.³⁷ Schnelle chromatographische Trennungen waren durchführbar, ermöglichten aber nicht die vollständige Abtrennung des Borylierungsreagenzes B_2pin_2 . Daher wurden die Borylierungsprodukte in der Regel als Rohprodukte in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Abspaltung der *tert*-Butylsulfinylgruppe erfolgte in hoher Ausbeute durch saure Hydrolyse. Die finalen Bausteine für *boro*-D-Alanin (**SH-041**), *boro*-Leucin (**SH-253**) und *boro*-Phenylalanin (**SH-052**) wurden daher nach Fällung aus Hexan/Diethylether-Gemischen als Hydrochloride erhalten (Schema 13).



Schema 13: saure Hydrolyse der intermediären *tert*-Butylsulfinamide.

3.1.2. Exkurs: Aufarbeitung der Pinakolester

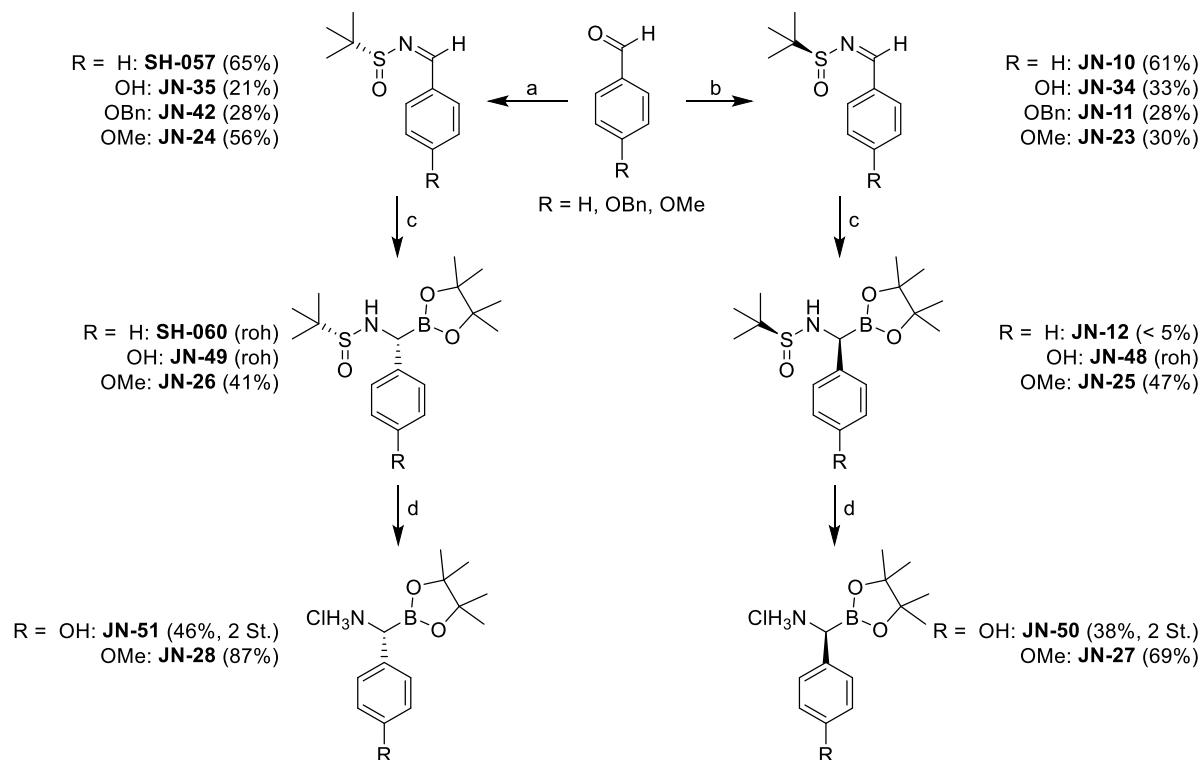
Bei der Einführung von Boronsäure-Estern müssen Borylierungsreagenzien zur Verbesserung der Ausbeute meist im Überschuss eingesetzt werden.¹²⁴ Daraus ergab sich eine Problemstellung bei der Etablierung der neuen Syntheseroute. Die Rohprodukte nach erfolgter Borylierung und Filtration enthielten Bis(pinacolato)dibor (B_2pin_2) als prominente Verunreinigung mit nicht unerheblichem Massenanteil. Es wurde festgestellt, dass B_2pin_2 in der Normalphasenchromatographie über einen ausgeprägten Zeitraum eluiert und damit die Aufreinigung der Produkte erschwert. Darüber hinaus zeigten die gewünschten Produkte selbst eine deutliche Labilität gegenüber Kieselgel sowie mit B_2pin_2 vergleichbare Retentionszeiten. Auch die Verwendung von deaktiviertem Kieselgel ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/V) oder Aluminiumoxid als stationäre Phasen war erfolglos. Versuche zur Aufreinigung mittels präparativer HPLC führten im Falle der Ammonium-Pinakolyboronate zu Zersetzungsprozessen (z.B. Protodeborylierungen oder Esterhydrolysen), wodurch die Bausteine für weitere Syntheseschritte unbrauchbar wurden.

Entgegen der Erwartungen stellte sich heraus, dass die gewünschten Bausteine auch als Hydrochloride bei einer Lagerung bei 2–8°C nicht über einen Zeitraum von mehreren Wochen stabil waren. Auch eine Aufreinigung mittels Umkehrphasen- oder Normalphasenchromatographie war nicht möglich und führte jeweils zur vollständigen Zersetzung der Bausteine. Es wird daher empfohlen, die entsprechenden *tert*-Butylsulfonamid-Bausteine als Lagerform zu verwenden und die Hydrolyse erst kurz vor der Fragment-Kondensation durchzuführen.

3.1.3. *boro*-Phenylglycin-Derivate

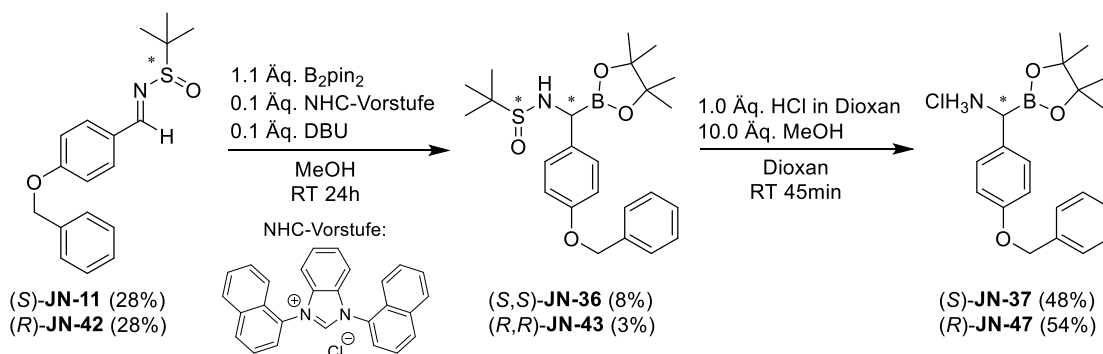
Analog zu den Experimenten zur Darstellung von α -Aminoboronsäure-Analoga proteinogener Aminosäuren sollte der Zugang zu *boro*-Phenylglycin-Bausteinen näher untersucht werden. Dabei standen vor allem *para*-substituierte Phenylglycin-Derivate im Vordergrund, da diese prominent in den Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe Klein zu antituberkulär wirksamen Verbindungen vertreten sind.¹²⁵⁻¹²⁹ Einige der Experimente zu *boro*-Phenylglycin-Bausteinen wurden von JUDITH NOTBOHM unter Anleitung durchgeführt und bereits im Rahmen ihrer Abschlussarbeit diskutiert.¹³⁰ Die Kondensation mit dem entsprechenden *tert*-Butylsulfonamid verlief in der Regel in niedrigerer Ausbeute als bei den Derivaten mit aliphatischer, hydrophober Seitenkette. Die daran anschließende Kupfer-katalysierte Borylierung lieferte nur im Falle der 4-Methoxy-substituierten Derivate **JN-25** und **JN-26** zufriedenstellende Ausbeuten nach schneller chromatographischer Aufreinigung. Die unsubstituierten Phenylglycine konnten entweder nicht isoliert (**SH-057**) oder überhaupt nicht gebildet (**JN-10**) werden. Auch die 4-Hydroxy-substituierten Bausteine **JN-48** und **JN-49** stellten sich als instabil gegenüber Kieselgel heraus und wurden deshalb als Rohprodukte erhalten (Schema 14).

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung



Schema 14: Darstellung von geschützten *boro*-Phenylglycin-Derivaten. (a) (*S*)-*tert*-Butylsulfinamid, PPTS, MgSO₄, DCM, RT 24h; (b) (*R*)-*tert*-Butylsulfinamid, PPTS, MgSO₄, DCM, RT 24h; (c) B₂pin₂, BnNH₂, PCy₃·HBF₄, CuSO₄, Toluol/H₂O 5:1, RT 24h; (d) 4 M HCl in Dioxan, MeOH, RT 45min.¹³⁰

Bei der Umsetzung des 4-Benzyloxyphenylglycin-Derivats **JN-11** konnte ebenfalls kaum Umsatz festgestellt werden. Da dieser Baustein unter den Phenylglycin-Derivaten jedoch priorisiert werden sollte, wurde nach alternativen Umsetzungen gesucht. Dabei fiel die Wahl auf eine 2013 publizierte Borylierungsreaktion zur Katalyse mit *N*-heterozyklischen Carbenen (NHC), die ebenfalls von chiralen *tert*-Butylsulfinyliminen ausgeht.⁵¹ Die Synthese der NHC-Vorstufe erfolgte in zwei Stufen aus *ortho*-Phenylendiamin, 1-Bromnaphthalen und Trimethylorthoformiat,¹³¹ die *in-situ*-Erzeugung des NHC-Katalysators konnte durch Zugabe der Base Diazabicycloundecen (DBU) erfolgen.⁵¹ Die Anwendung dieser Methode lieferte zwar die gewünschten 4-Benzyloxyphenylglycin-Bausteine **JN-37** und **JN-47**, jedoch aufgrund der ineffizienten Borylierung nur in sehr geringen Gesamtausbeuten (Schema 15).¹³⁰



Schema 15: Darstellung der 4-Benzyloxyphenylglycin-Derivate durch NHC-Katalyse.¹³⁰

Experimente zur Fragmentkondensation der dargestellten Phenylglycin-Derivate zeigten, dass das Strukturmotiv $\text{NH}_2\text{-Phg(4-OR)-Bpin}$ besonders zu Zersetzungsreaktionen wie Protodeborylierung (ergab Amine) oder oxidativen Deborylierung (ergab Halbaminale) neigte. NMR- und MS-Analytik bestätigten die rasche Fragmentierung peptidischer Boronsäure-Pinakolester. Diese Beobachtung und die niedrigen Gesamtausbeuten der Boronsäure-Fragmente führten dazu, dass keine weiteren Untersuchungen mit *boro*-Phenylglycin-Derivaten durchgeführt wurden.

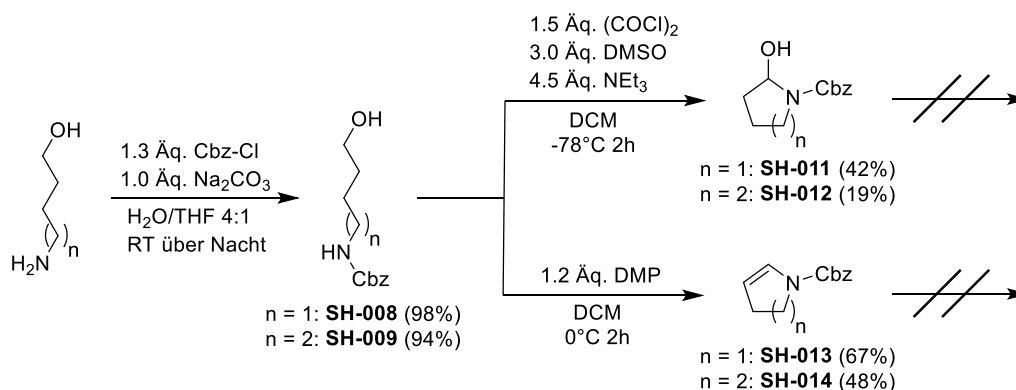
3.1.4. Fragmente mit Amin-Seitenkettenfunktionalität

Einige der Experimente zu α -Aminoboronsäure-Bausteinen mit Aminseitenkette wurden von IVAN KOSOLAPOV unter Anleitung durchgeführt und bereits im Rahmen seiner Bachelor-Arbeit diskutiert.¹³²

Aufgrund der Relevanz von α -Aminoboronsäure-Fragmenten mit basischer Seitenkette zur Darstellung kovalent-reversibler Protease-Inhibitoren wurde der Zugang zu *boro*-Lysin- und *boro*-Arginin-Bausteinen untersucht. Die Nukleophilie der Seitenketten sollte durch Schutzgruppen maskiert werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Dabei fiel die Wahl zunächst auf die säurelabile Boc-Schutzgruppe und auf die durch katalytische Hydrierung zu entfernende Cbz-Schutzgruppe.

In Analogie zum literaturbekannten und für die Synthese der Modellsequenz verwendeten Baustein H-Dab(Cbz)-Bpin·HCl sollten Cbz-geschützte *boro*-Ornithin- und *boro*-Lysin-Fragmente synthetisiert werden. Da die homologen Aldehyde nicht kommerziell verfügbar waren, wurden zunächst 4-Aminobutan-1-ol und 5-Aminopentan-1-ol in hoher Ausbeute Cbz-geschützt. Die anschließende Oxidation des Alkohols führte jedoch sowohl unter SWERN-Bedingungen (**SH-011** und **SH-012**) als auch unter DESS-MARTIN-Bedingungen (**SH-014**) zu zyklischen Produkten, lineare Aldehyde konnten nicht isoliert werden (Schema 16). Dabei wurden unter SWERN-Bedingungen hauptsächlich Halbaminale identifiziert, während die DESS-MARTIN-Oxidation vermehrt Enamine, die entsprechenden Dehydrationsprodukte, generierte. Die Zyklisierungsprodukte stellten sich als unreaktiv gegenüber *tert*-Butylsulfonamid heraus und wurden daher nicht näher untersucht.

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung

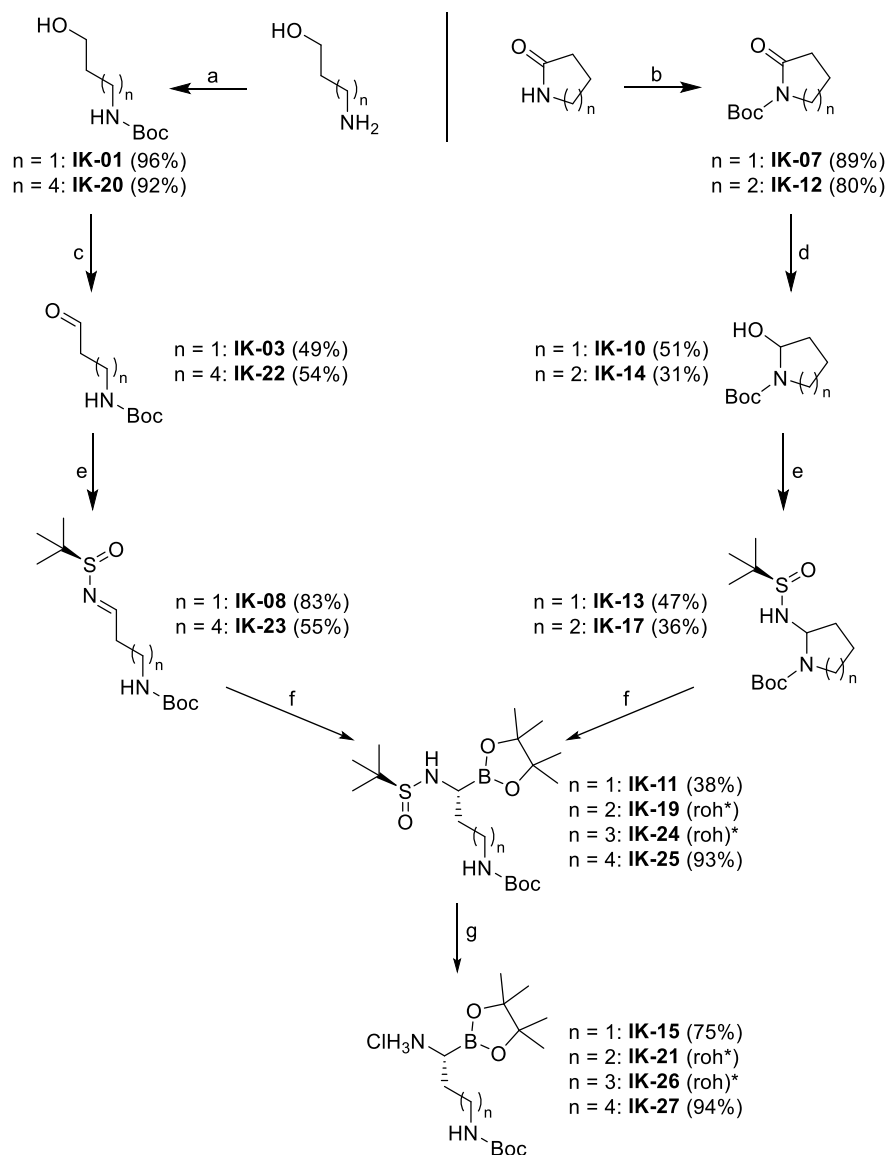


Schema 16: Cbz-Schützung der Aminoalkohole und anschließende Zyklisierung unter oxidativen Bedingungen.

Ähnliche Resultate wurden mit den entsprechenden Boc-geschützten Aminoalkoholen erzielt. Auch hier zeigte sich ausgehend von *N*-Boc-4-Aminobutan-1-ol bzw. *N*-Boc-5-Aminopentan-1-ol eine Zyklisierung zum Halbaminol bzw. Enamin nach SWERN- bzw. DESS-MARTIN-Oxidation. Im Gegensatz zu den Cbz-geschützten Derivaten konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest ein kleiner Produktanteil in Lösung in der offenkettigen Form vorlag (Nachgewiesen durch Aldehydpeak im $^1\text{H-NMR}$ bei 9.5–10 ppm). Daher wurde der Ansatz weiterverfolgt. Aufgrund der Zyklisierung während der Oxidation zum Aldehyd wurde der Zugang ausgehend von Lactamen untersucht. Ausgehend von γ -Butyrolactam und δ -Valerolactam konnten so durch Boc-Schützung und DIBAL-H-Reduktion die beiden Boc-geschützten zyklischen Halbaminale **IK-10** und **IK-14** in zwei Stufen dargestellt werden (Schema 17). Die Ausbeuten waren dabei vergleichbar mit der oxidativen Route, bei geringerem Anteil an dehydratisierter Enaminspezies.

Ausgehend von *N*-Boc-3-Aminopropan-1-ol (**IK-01**) und *N*-Boc-6-Aminohexan-1-ol (**IK-20**) konnten dagegen die linearen Aminoaldehyde **IK-03** und **IK-22** in zufriedenstellender Ausbeute isoliert werden. Die Zyklisierung der beiden Verbindungen war aufgrund der geringen Stabilität des entsprechenden viergliedrigen bzw. siebengliedrigen Rings vermutlich gehemmt, sodass das Gleichgewicht weit auf der Seite der offenkettigen Form lag (Schema 17).

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung



Scheme 17: Darstellung von α -Aminoboronsäuren mit Boc-geschützter Aminseitenkette. (a) Boc_2O , NEt_3 , THF, 0°C 1h, RT 24h; (b) Boc_2O , DMAP, NEt_3 , MeCN, RT 24h; (c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , DCM, -78°C 2h; (d) 1 M DIBAL-H in Hexan, THF, -78°C 3h; (e), (*R*)-*tert*-Butylsulfinamid, PPTS, MgSO_4 , DCM, RT 24h; (f) B_2pin_2 , BnNH_2 , $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$, CuSO_4 , Toluol/ H_2O 5:1, RT 24h; (g) 4 M HCl in Dioxan, MeOH, RT 45min.¹³²

Die anschließenden Kondensationen verliefen für alle vier Aldehyde bzw. Halbaminale in guter Ausbeute. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass die *N*-Sulfinylimine **IK-13** und **IK-17** trotz des erhöhten sterischen Anspruchs noch zur Zyklisierung neigten. Die asymmetrische Borylierung dieser beiden Fragmente zur Synthese von geschütztem *boro*-Ornithin (**IK-19**) bzw. *boro*-Lysin (**IK-24**) verlief deshalb gemäß den Erwartungen nur in niedriger Ausbeute, da der Anteil an offenkettiger Iminspezies in Lösung zu niedrig war. Nach Hydrolyse des Sulfinamids konnten **IK-21** und **IK-26** daher nur als Rohprodukte mit geringem Produktanteil erhalten werden. Fragmentkondensationen mit diesen beiden Bausteinen gelangen zwar,¹³² die Abtrennung der Nebenprodukte gestaltete sich aber als schwierig, sodass der synthetische Nutzen der

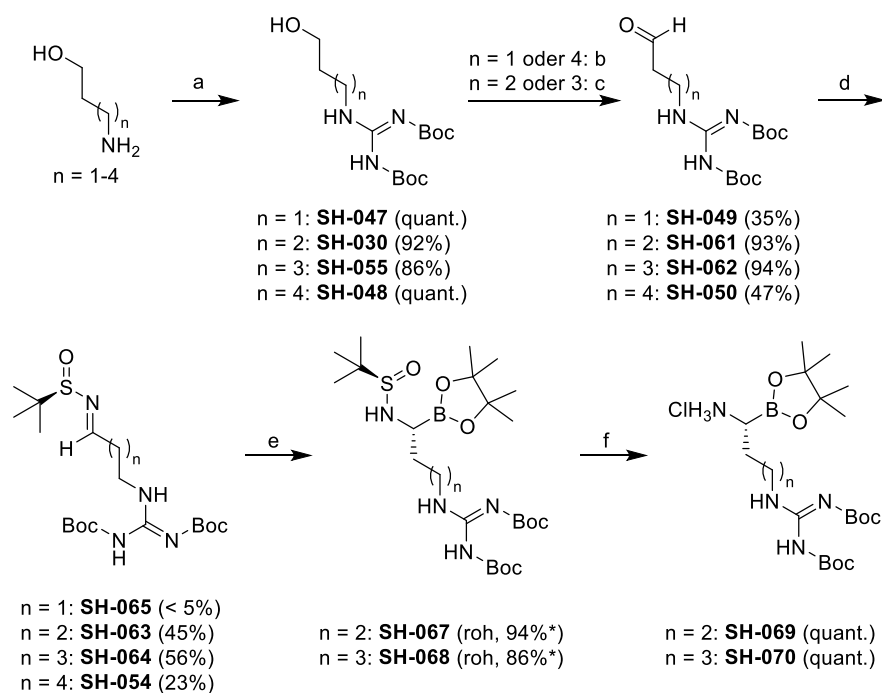
Verbindungen **IK-21** und **IK-26** infrage gestellt werden muss. Die linearen *tert*-Butylsulfinylimine **IK-08** und **IK-23** ließen sich dagegen in guter Ausbeute borylieren und entschützen, sodass der Zugang zu geeigneten α -Aminoboronsäure-Fragmenten mit basischer Seitenkette in guter Gesamtausbeute ermöglicht wurde.¹³²

3.1.5. Fragmente mit Guanidin-Seitenkettenfunktionalität

Angeichts der Erfolge der Arbeitsgruppe KLEIN mit *boro*-Arginin-Derivaten zur Strukturaufklärung flaviviraler Proteasen⁹²⁻⁹³ sollte die Darstellung von Fragmenten mit Guanidinogruppe in der Seitenkette über die ELLMAN-Route untersucht werden. Dies war besonders erstrebenswert, da die von Dr. NITSCHKE verwendete Route mit erheblichem Aufwand verbunden war. So wurde der Boronsäure-Inhibitor Bz-Phe(4-CH₂NH₂)-Arg-B(OH)₂ (**CN-716**) in 14 Schritten (11 Stufen konvergent, vgl. Abschnitt 1.6.6) dargestellt.⁹² Nachteile dieser 1995 von WITYAK eingeführten Route³⁶ sind die notwendige nachträgliche Einführung der Guanidino-Gruppe, da dieses Strukturmotiv inkompatibel mit den Bedingungen der MATTESON-Homologisierung ist, sowie die Entfernung des überaus stabilen Pinandiol-Esters. Die asymmetrische Borylierung nach ELLMAN könnte daher zur erheblichen Verkürzung der Syntheseroute führen.

Im Gegensatz zur Synthese der Fragmente mit Aminseitenkette wurde bei der Synthese der Aldehyd-Präkursoren keine Zyklisierung festgestellt. So konnten alle vier homologen Aldehyde ausgehend von den entsprechenden Aminoalkoholen mit guten Ausbeuten in zwei Stufen erhalten werden (Schema 18). Es spielte dabei keine Rolle, ob SWERN- oder DESS-MARTIN-Bedingungen gewählt wurden. Die anschließenden Iminkondensationen ergaben für **SH-063** und **SH-064** moderate Ausbeuten, während es beim kürzesten Baustein **SH-065** zu einer unerwarteten Zyklisierung und Dehydrierung kam und die Kondensation von *bis*-Boc-6-Guanidinohexanal (**SH-054**) mit (*R*)-*tert*-Butylsulfinamid nur in niedriger Ausbeute verlief. Da der Fokus auf Boronsäure-Analoga von Arginin und *homo*-Arginin liegen sollte, wurden im weiteren Verlauf nur die Borylierungen von **SH-063** und **SH-064** näher untersucht.

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung

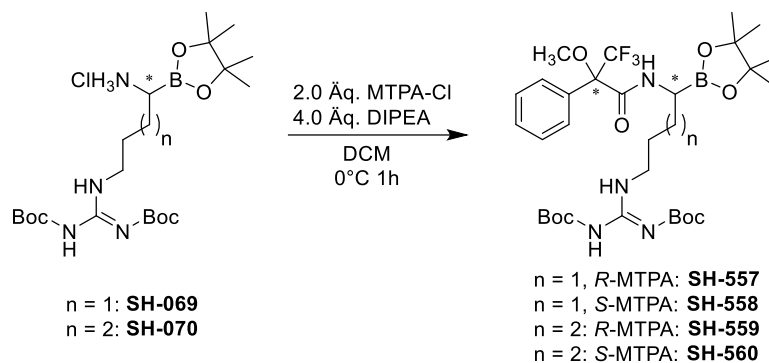


Schema 18: Darstellung von α -Aminoboronsäure-Fragmenten mit Guanidinfunktionalität in der Seitenkette. (a) *bis*-Boc-Pyrazol-Carboxamidin, DMAP, MeOH, RT 24h; (b) DMP, DCM, 0°C 2h; (c) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, DCM, -78°C 2h; (d) (*R*)-*tert*-Butylsulfinamid, PPTS, MgSO₄, DCM, RT 24h; (e) B₂pin₂, BnNH₂, PCy₃·HBF₄, CuSO₄, Toluol/H₂O 5:1, RT 24h; (f) 4 M HCl in Dioxan, MeOH, RT 45min. * Die Produkte wurden als Rohprodukte mit Anteilen an B₂pin₂ erhalten, die Bestimmung des Umsatzes erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie.

Die asymmetrische Borylierung und anschließende saure Hydrolyse der *tert*-Butylsulfinylgruppe verliefen für die beiden Bausteine **SH-063** und **SH-064** in hohen Ausbeuten, sodass es möglich war, geeignete Fragmente für *boro*-Arginin und *boro*-homo-Arginin in fünf Stufen in guter Gesamtausbeute zu erhalten. Die Bausteine wurden zwar als Rohprodukte erhalten, da auch hier eine Abtrennung des Borylierungsreagenzes B₂pin₂ aufgrund chromatographischer Instabilität nicht möglich war. Auch die Fällung der Bausteine in Hexan/Diethylether-Gemischen war nicht erfolgreich. Es wurde jedoch festgestellt, dass B₂pin₂ bei den darauffolgenden Fragmentkondensationen nicht störte. Die so erhaltenen α -Aminoboronsäure-Bausteine **SH-069** und **SH-070** wurden von ALISA NUSSBAUMER zur Synthese antiviraler Protease-Inhibitoren im Rahmen ihrer Abschlussarbeit eingesetzt.¹³³

3.1.6. Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Die Enantiomerenreinheit ausgewählter Bausteine wurde durch Derivatisierung mit chiraalem α -Methoxy- α -Trifluormethylphenyl-Acetylchlorid (MTPA-Cl, MOSHER-Säurechlorid) bestimmt, wie in der Literatur beschrieben (Schema 19).^{37, 134} Dazu wurden beispielsweise die Hydrochloride **SH-069** und **SH-070** mit beiden kommerziell erhältlichen MTPA-Cl-Enantiomeren acyliert und aufgearbeitet.



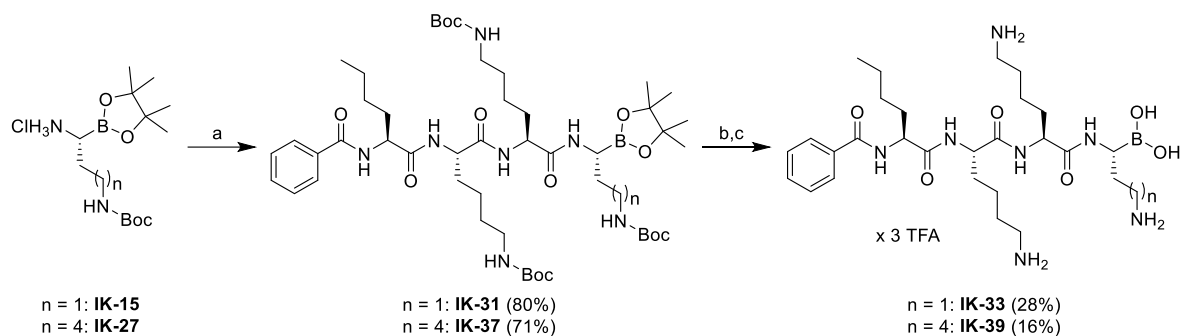
Schema 19: Darstellung der MOSHER-Amide zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses.

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses konnte durch Analyse der ^{19}F -NMR-Spektren erfolgen, da die relative Position der Seitenkette des Bausteins zur Trifluormethylgruppe einen Einfluss auf deren chemische Verschiebung hat. Anhand der Peakflächen der Isomere konnte so eine Aussage zur Enantiomerenreinheit des Ausgangsmaterials getroffen werden. Das Diastereomerenverhältnis der beiden MOSHER-Amide von **SH-069** wurde als 84:16 bestimmt, während die MOSHER-Amide von **SH-070** ein Verhältnis von 81:19 ergaben. Damit liegen die erhaltenen Werte etwas unter den Enantiomerenüberschüssen der von ELLMAN publizierten Fragmente.³⁷ Der Hauptgrund dafür ist vermutlich die vergleichsweise flexible Seitenkette und damit der große Abstand der sterisch anspruchsvollen Guanidinogruppe zum stereogenen Zentrum.

3.1.7. Fragmentkondensation und Darstellung finaler Peptidsequenzen

In Analogie zur Modellsequenz **SH-015.2** wurden ausgewählte α -Aminoboronsäure-Fragmente an entsprechende Peptide mit freiem C-Terminus, gewonnen aus der Festphasensynthese mit 2-CTC-Harz, entweder durch Zugabe von COMU oder IBCF in Lösung gekuppelt. Nach erfolgter Abspaltung der Seitenketten-Schutzgruppen wurde auch hier eine Instabilität der intermediären Pinakolester bei chromatographischer Aufreinigung festgestellt, was zu niedrigen Ausbeuten in der letzten Synthesestufe führte. Es konnten auch hier nur die freien Boronsäuren nach Elution von der stationären Phase erhalten werden. Der Versuch der Aufreinigung wurde trotz der Erfahrungen aus der Synthese von **SH-015.2** unternommen, da bekannt war, dass freie Boronsäuren aufgrund der dynamischen Bildung von Oligomeren und intramolekularen Estern über lange Zeiträume eluieren (vgl. Abschnitt 1.3), was die Abtrennung von Verunreinigungen ähnlicher Polarität erschwert.

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung



Schema 20: Fragmentkondensation und Entschützung ausgewählter Sequenzen aus Bausteinen mit Aminseitenkette. (a) Bz-Nle-Lys(Boc)-Lys(Boc)-OH, COMU, NMM, 0°C 1h, RT über Nacht; (b) 10% TFA in DCM, RT 5h; (c) RP-HPLC mit H₂O/MeCN + 0.1% TFA. Die Experimente wurden von IVAN KOSOLAPOV unter Anleitung durchgeführt.¹³²

Eine Reihe weiterer finaler Peptidsequenzen mit *boro*-Arginin und *boro-homo*-Arginin wurde von ALISA NUSSBAUMER im Rahmen ihrer Abschlussarbeit angefertigt und auf ihre Aktivität gegen flavivirale Proteasen untersucht. Die allgemeine Syntheseroute erfolgte dabei wie in Schema 20 für die Aminbausteine dargestellt. Zur Entschützung der Pinakolester im letzten Schritt wurde jedoch eine neu entwickelte Methode angewendet, die in Abschnitt 3.4 näher beschrieben wird. Daher wird an dieser Stelle nicht weiter auf die modifizierte Syntheseroute der AN-Verbindungen eingegangen.¹³³

3.1.8. Eignung der ELLMAN-Route zur diversitätsorientierten Synthese

Im Rahmen des vorliegenden Projekts konnten diverse α -Aminoboronsäure-Fragmente durch Anwendung der von der ELLMAN-Gruppe beschriebenen Borylierung chiraler *tert*-Butylsulfinylimine dargestellt werden (Abbildung 8). Die meisten dieser Bausteine sind dabei nicht literaturbekannt und generell zur Synthese peptidomimetischer, C-terminaler Boronsäuren geeignet. Der Erfolg der Synthesen unterlag dabei aber starken Schwankungen, sodass sich insbesondere die Phenylglycin-Derivate aufgrund niedriger Gesamtausbeuten nur bedingt zur Synthese peptidischer Boronsäuren eignen.

3.1. Darstellung von α -Aminoboronsäuren durch asymmetrische Borylierung

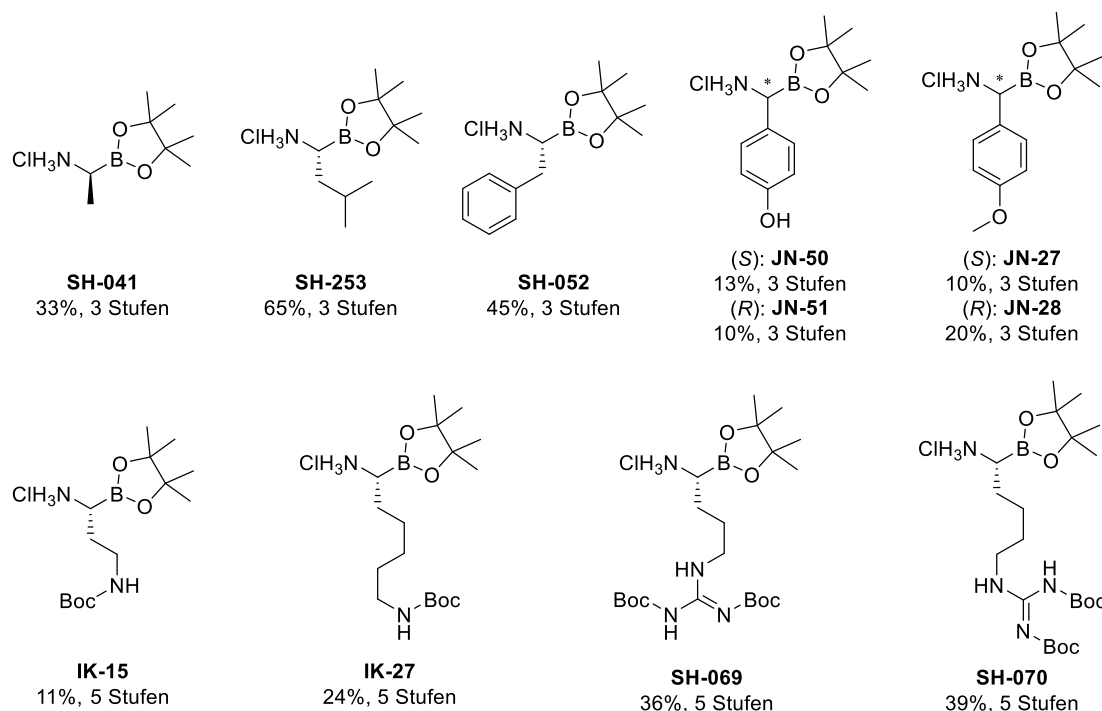


Abbildung 8: Zusammenfassung der dargestellten α -Aminoboronsäure-Pinakolester mit den jeweiligen Gesamtausbeuten.

Es zeigte sich, dass manche Imine problemlos boryliert werden konnten, während andere nicht oder nur in sehr geringen Ausbeuten umgesetzt wurden. Darüber hinaus stellte die Instabilität der borylierten Derivate gegenüber Aufreinigung mittels Säulenchromatographie ein Problem dar, da so Verunreinigungen wie B_2pin_2 auch in den nachgelagerten Schritten nicht vollständig abgetrennt werden konnten. Manche Fragmente ließen sich nur in niedrigen Ausbeuten acylieren, teilweise wurden nur die durch 1,2-Umlagerung entstandenen deborylierten Verbindungen isoliert. Diese Beobachtungen könnten erklären, weshalb der Ansatz von der ELLMAN-Gruppe oder anderen Arbeitskreisen nicht zur Darstellung peptidischer Derivate weiterverfolgt wurde. Da einzelne Endstufen erhalten werden konnten, lässt sich sagen, dass sich die ELLMAN-Borylierung zwar zur Darstellung ausgewählter α -Aminoboronsäure-Fragmente eignet, die Synthese größerer Molekül-Bibliotheken aufgrund des hohen Syntheseaufwands und der häufig beobachteten Fragmentierung aber nicht sinnvoll realisierbar ist.

Um die Schwierigkeiten bei der Fragmentkondensation und der Aufreinigung der finalen Boronsäure-Peptide zu umgehen, wurden alternative Routen untersucht. Dabei sollten vor allem Ansätze zur Darstellung an der festen Phase im Vordergrund stehen.

3.2. Entwicklung neuartiger Träger zur Immobilisierung von Boronsäuren

In der Literatur finden sich bereits wenige Methoden zur Immobilisierung von Boronsäuren an der festen Phase, diese beschränken sich jedoch bisher meist auf aromatische Bausteine. Ausgewählte literaturbekannte Methoden zur Festphasensynthese von Boronsäuren wurden bereits in Abschnitt 1.5 diskutiert.

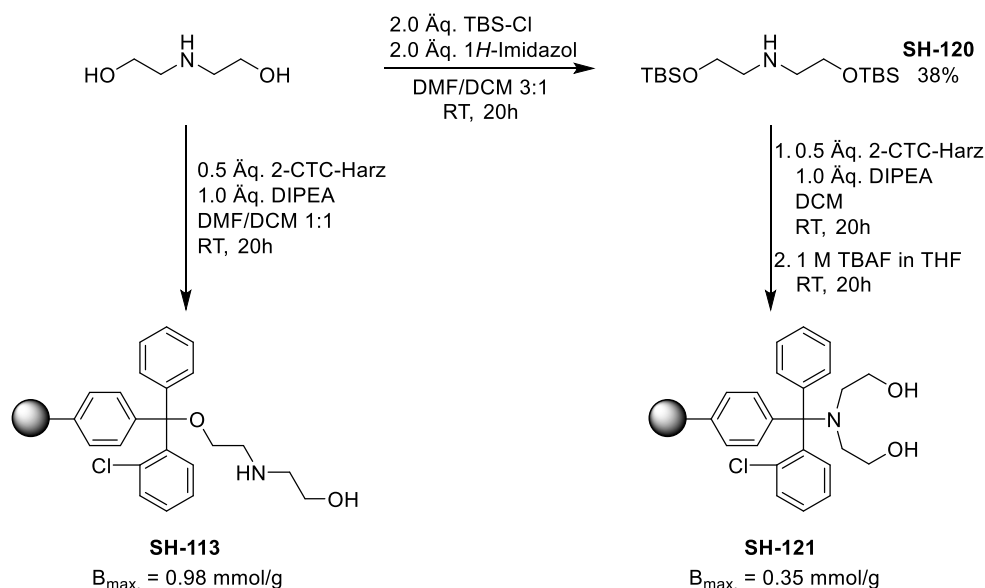
Im Fokus der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen stand hauptsächlich die Erweiterung des Anwendungsbereichs der Festphasensynthese auf aliphatische und peptidische Boronsäuren. Plausible Gründe für bisher fehlende Ansätze zur Derivatisierung aliphatischer Boronsäuren sind der Mangel an multifunktionalen, aliphatischen Boronsäuren sowie deren ungenügende Beladungseffizienz an feste Träger. Als Folge daraus wurden unter anderem neuartige Trägersysteme mit tridentalen Linkergruppen entwickelt. Von diesen wurde eine effizientere Immobilisierung der Boronsäure-Fragmente erwartet.

3.2.1. Darstellung neuer Harze

Aufgrund der guten Quellungseigenschaften und der damit verbundenen Oberflächenvergrößerung in unpolaren und polar aprotischen Lösungsmitteln wurde als Trägermaterial klassisches Polystyrolharz eingesetzt. Aus vorangegangenen Arbeiten war bereits bekannt, dass sich der 2-Chlortritylchlorid-Linker (CTC-Linker) hervorragend für Substitutionsreaktionen eignete.¹³⁵

Durch nukleophile Substitution konnten die mehrzähligen Nukleophile Diethanolamin und Diethylentriamin an das Trägermaterial gebunden werden. Aufgrund der Elektrophilie des Boratoms sp^2 -hybridisierter Boronsäuren eignen sich diese mehrwertigen Nukleophile zur Ausbildung stabiler kovalenter Bindungen. Dazu musste beachtet werden, dass Diethanolamin ein ambidenten Nukleophil darstellt, wobei das Sauerstoffatom aufgrund seiner höheren Ladungsdichte nach dem HSAB-Konzept als hartes Nukleophil bezeichnet werden kann, während das Stickstoffatom das weichere Nukleophil darstellt. Da die Substitution am 2-Chlortritylchlorid-Linker aufgrund des mesomeriestabilisierten Intermediats, des 2-Chlortrityl-Kations, bevorzugt nach einem S_N1 -Mechanismus abläuft, würden gemäß dem HSAB-Konzept überwiegend Nukleophile mit hoher Elektronendichte reagieren. Die Beladung von ungeschütztem Diethanolamin führt daher zur Bindung in unerwünschter Orientierung (**SH-113**, Schema 21).

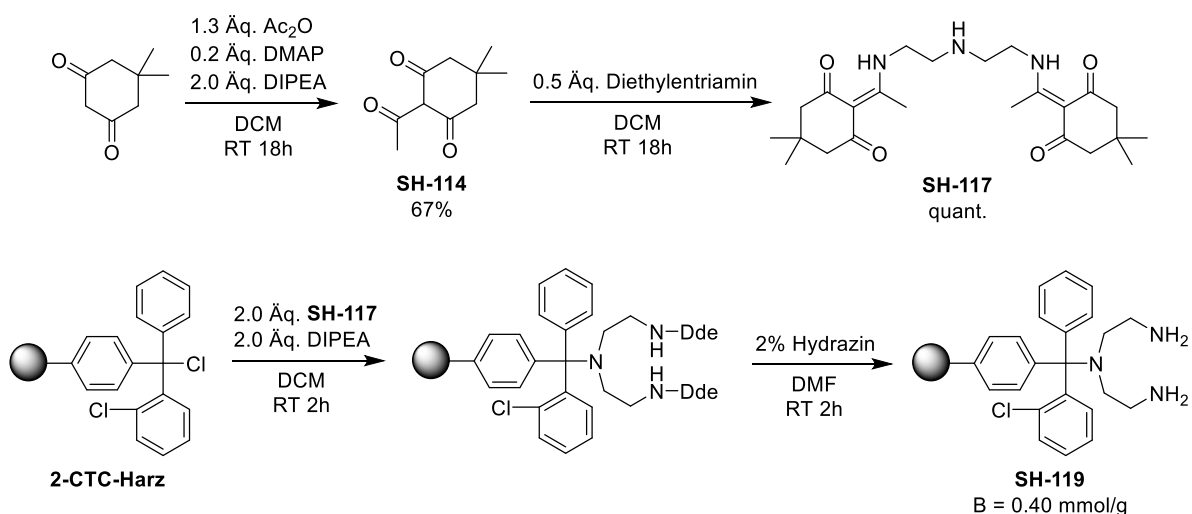
3.2. Entwicklung neuartiger Träger zur Immobilisierung von Boronsäuren



Schema 21: Syntheseroute zur Darstellung der Harze mit Diethanolamin-Linker **SH-113** und **SH-121**.

Zur Immobilisierung in gewünschter Orientierung wurden deshalb zunächst die beiden Alkoholfunktionen mit geeigneten Silylschutzgruppen maskiert, um den modifizierten Linker **SH-120** zu erhalten. Nach Anbindung an das CTC-Harz konnten die TBS-Gruppen an der festen Phase mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF quantitativ abgespalten werden, um so das *N*-gebundene Diethanolamin-Harz **SH-121** zu erhalten.

Um ein Harz mit drei Aminfunktionen darzustellen, wurde Diethylentriamin eingesetzt. Damit selektiv das sekundäre Amin an 2-Chlortritylchlorid-Harz (CTC-Harz) binden kann, wurden analog zur Darstellung von **SH-121** die primären Aminogruppen mit 2-Acetyl-5,5-dimethylcyclohexan-1,3-dion (**SH-114**) umgesetzt. Diese konnten nach Immobilisierung des modifizierten Linkers **SH-117** an 2-CTC-Harz mit verdünnter Hydrazin-Lösung quantitativ abgespalten werden (Schema 22).



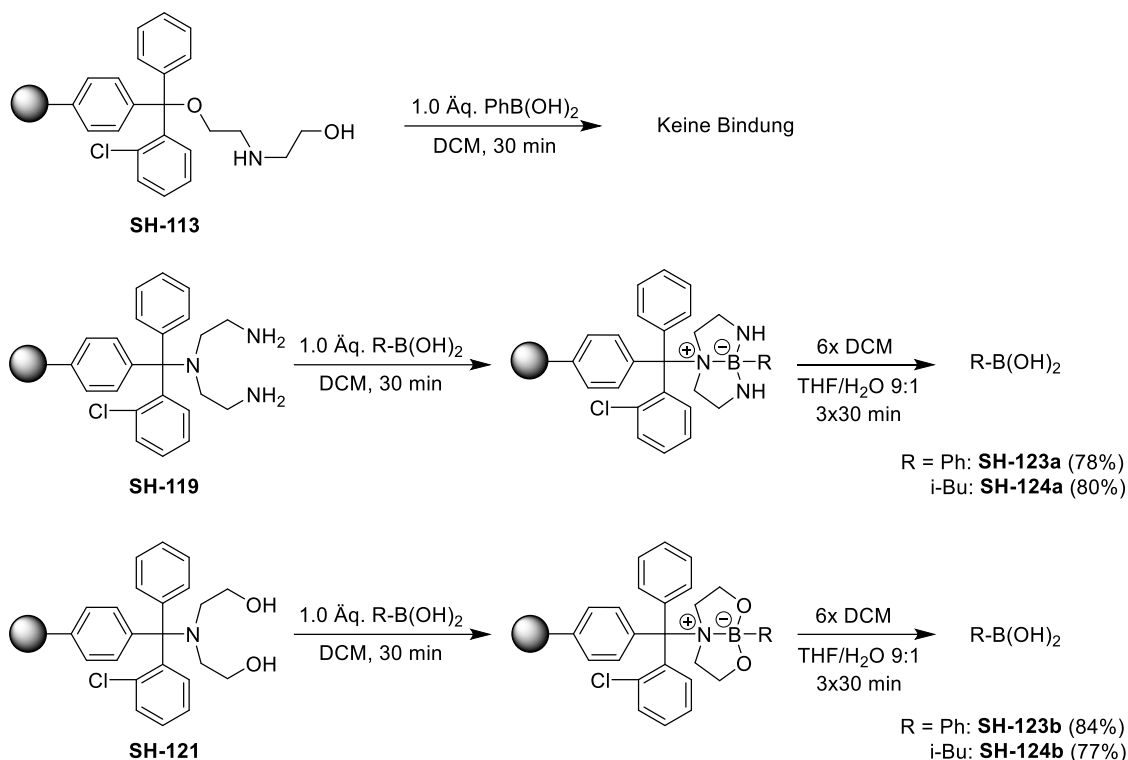
Schema 22: Syntheseroute zur Darstellung des Triamin-Harzes **SH-119**.

Zur Bestimmung der maximalen Beladung der Harze wurde die Säurelabilität des CTC-Linkersystems ausgenutzt. Dazu wurde eine definierte Menge vakuumgetrockneten Harzes mit Trifluoressigsäure versetzt, was die Quantifizierung der Stoffmenge des Linkers in der Abspaltlösung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie erlaubte.

Die dargestellten Harze **SH-113**, **SH-119** und **SH-121** wurden hinsichtlich ihrer Beladungseffizienz ($B_{\text{max.}}$) verglichen. Dabei fiel auf, dass die maximale Beladungszahl des *O*-immobilisierten Linkers (**SH-113**: $B_{\text{max.}} = 0.98 \text{ mmol/g}$) deutlich höher als die der *N*-immobilisierten Linker (**SH-119**: $B_{\text{max.}} = 0.40 \text{ mmol/g}$; **SH-121**: $B_{\text{max.}} = 0.35 \text{ mmol/g}$) lag. Dies ist vor allem mit dem höheren sterischen Anspruch der geschützten Linker **SH-117** und **SH-120** zu erklären. So sind beispielsweise signifikante Einschränkungen bei der Beladungseffizienz sterisch anspruchsvoller, Fmoc-geschützter Aminosäure-Bausteine an CTC-Harz literaturbekannt.¹³⁶

3.2.2. Experimente zur Immobilisierung

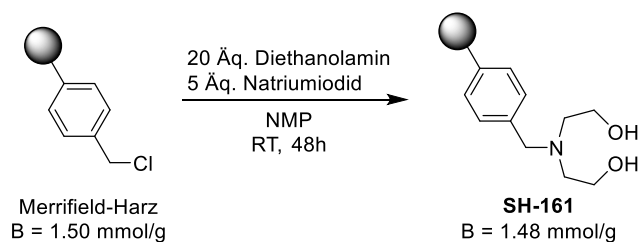
Im nächsten Schritt wurde die Anbindung kommerziell erhältlicher Boronsäuren an die dargestellten Harze untersucht. Als Modellverbindungen dienten Phenylboronsäure und *iso*-Butylboronsäure. Gemäß den Erwartungen wurde festgestellt, dass die Immobilisierung von Phenylboronsäure an das Harz mit *O*-gebundenem Diethanolamin-Linker (**SH-113**) nur in Spuren gelang. Weitere Versuche mit diesem Harz wurden daher nicht unternommen. Die beiden Harze mit *N*-gebundenem Linker **SH-119** und **SH-121** zeigten dagegen vielversprechende Ergebnisse. Mithilfe dieser konnten sowohl die aromatische als auch die aliphatische Modellverbindung in guter und vergleichbarer Ausbeute immobilisiert und mit einer Lösung aus Tetrahydrofuran und Wasser, wie literaturbekannt,^{57, 59} wieder abgespalten werden (Schema 23). Dabei waren basische Bedingungen, wie von BEHNAM *et al.* für das kommerziell erhältliche Glycerolharz beschrieben,⁵⁹ zur Beladung nicht notwendig.



Schema 23: Versuche zur Immobilisierung von Boronsäuren an die modifizierten CTC-Harze.

Gegenüber dem im Arbeitskreis etablierten 1-Glycerolharz bieten die Harze **SH-119** und **SH-121** den Vorteil, dass Boronsäuren in ihrer sp^3 -hybridisierten Form gebunden werden können. Dadurch wird eine erhöhte Stabilität vor allem im Hinblick auf aliphatische Bausteine erwartet, da so die Elektrophilie des Boratoms maskiert wird. Es ist jedoch ein Nachteil, dass die Harze nicht kommerziell erhältlich sind und daher im Anschluss an die Festphasensynthese nach Möglichkeit regeneriert werden sollten.

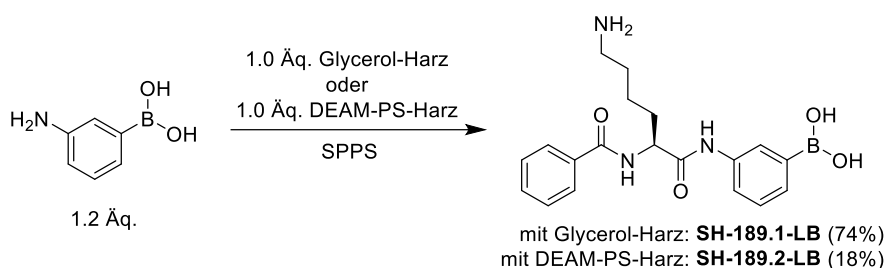
Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das ebenfalls literaturbekannte DEAM-PS-Harz synthetisiert (Schema 24). Die von der Arbeitsgruppe um HALL ursprünglich beschriebene Methode zur Darstellung dieses Harzes beruhte auf der Umsetzung eines Aminomethyl-Polystyrolharzes (AM-PS) mit Ethylenoxid unter harschen Bedingungen.⁵⁶ Die gleiche Gruppe publizierte jedoch drei Jahre später eine wesentlich mildere Syntheseroute ausgehend von klassischem Chlormethyl-Polystyrolharz (MERRIFIELD-Harz), die sich zur Darstellung größerer Harzmengen gut eignet (Schema 24).⁵⁷ Die nukleophile Substitution am Benzylchlorid-Linker verläuft bevorzugt nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus, sodass kein Schutz der Alkoholfunktion notwendig war, um die Anbindung in der bevorzugten Orientierung zu erzwingen.



Schema 24: Darstellung des literaturbekannten DEAM-PS-Harzes.⁵⁷

Da der so erzeugte Diethanolamin-Linker nicht ausreichend säurelabil war, wurde die maximale Beladung von **SH-161** der Literatur entsprechend nach einigen Waschschrritten durch die Massenzunahme des vakuumgetrockneten Harzes berechnet.⁵⁷

Zum Vergleich der beiden literaturbekannten Harze untereinander wurde die einfache Sequenz Bz-Lys-3-NH₂-Ph-B(OH)₂ (**SH-189-LB**) bei gleicher Ansatzgröße an Glycerolharz und an DEAM-PS-Harz synthetisiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Ausbeute bei der Synthese mit Glycerolharz wesentlich höher lag als bei der Verwendung des DEAM-PS-Harzes (Schema 25).¹³⁷ Die mögliche Ursache dafür könnte in einer erhöhten Hydrolyse-Empfindlichkeit des Diethanolamin-Esters liegen. So wurde beschrieben, dass die Abspaltung vom DEAM-PS-Harz schon bei 5% Wasseranteil innerhalb von einer Minute nahezu quantitativ abläuft,⁵⁷ während zur Hydrolyse des Glycerol-Esters höhere Wasseranteile und längere Reaktionszeiten notwendig sind.⁵⁹ In den verwendeten Lösungsmitteln enthaltene Spuren von Wasser könnten daher im Falle des DEAM-PS-Harzes schon während der Synthese zur frühzeitigen Abspaltung geführt haben, während der Glycerolester geringe Mengen an Wasser tolerierte.



Schema 25: Synthese der Modellsequenz **SH-189-LB** zum Vergleich der literaturbekannten Harze. Die Synthesen wurden von LENNART BRACK unter Anleitung durchgeführt.¹³⁷

Weitere Synthesen mit aromatischen Boronsäure-Bausteinen bestätigten diese Ergebnisse, sodass davon ausgegangen wurde, dass die Bindung aromatischer Boronsäuren am Glycerolharz entgegen den Erwartungen stabiler und weniger hydrolyseempfindlich als an DEAM-PS-Harz und vergleichbaren Linkersystemen ist. Spätere Experimente zur Synthese von Boronsäuren wurden daher meist an Glycerolharz durchgeführt. Insbesondere das *N*-gebundene Diethanolamin-Harz **SH-121** eröffnet aber die vielversprechende Möglichkeit zur direkten Gewinnung lagerstabiler Diethanolamin-Ester. Nach Aufbau an der festen Phase

könnten Sequenzen unter wasserfreien, schwach sauren Bedingungen (z.B. 1% TFA in DCM) vom CTC-Harz mit kovalent gebunden Estergruppe abgespalten werden (vgl. Abschnitt 5). Aufgrund der mangelnden Säureelastizität der Linkergruppe ist diese Anwendung mit DEAM-PS-Harz nicht denkbar. Weitere Experimente mit den entwickelten Trägersystemen wurden zunächst nicht durchgeführt, um den Fokus auf die bedeutsamere Problematik, die diversitätsorientierte Darstellung von zur Festphasensynthese geeigneten α -Aminoboronsäure-Bausteinen, zu legen.

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung

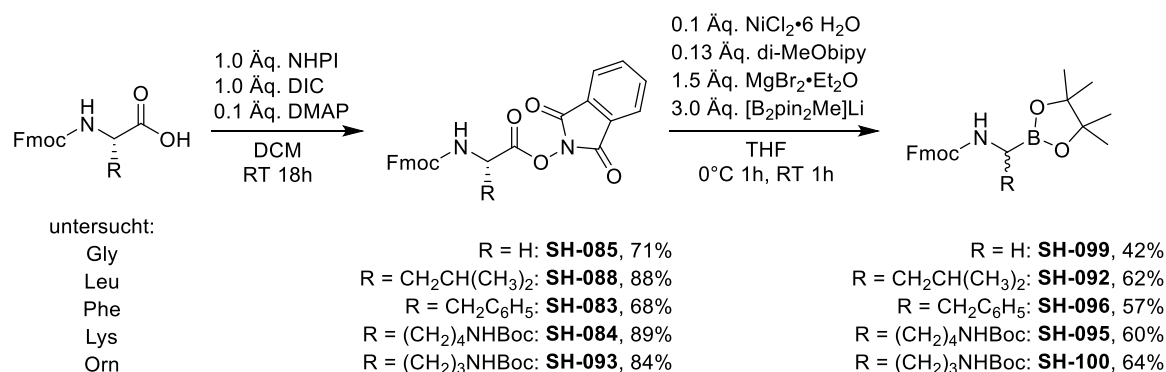
Da sich die durch ELLMAN-Borylierung dargestellten Fragmente als ungeeignet zur Synthese größerer Molekül-Bibliotheken herausstellten, wurde nach alternativen Synthesemethoden von Fragmenten gesucht, die sich insbesondere zur Synthese an der festen Phase nach dem Fmoc-Protokoll eignen sollten. Dazu wurde die von der Arbeitsgruppe um BARAN kürzlich publizierte Methode der Nickel-katalysierten, decarboxylierenden Borylierung auf ihre Anwendbarkeit zur Darstellung Fmoc-geschützter Boronsäure-Bausteine untersucht.⁴⁰ Ein plausibler Mechanismus der decarboxylierenden Borylierung wurde bereits in Abschnitt 1.4.3 diskutiert.

3.3.1. Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester

Anhand der Borylierung einer Fmoc-geschützten Spezies konnte die Arbeitsgruppe von BARAN bereits die Stabilität der Fmoc-Gruppe unter den gewählten Reaktionsbedingungen zeigen.⁴⁰ Sie erkannten aber entweder nicht den Nutzen oder konnten ihre Methode aufgrund mangelnder Stabilität gegenüber Kieselgel nicht auf α -Aminoboronsäure-Ester übertragen.

Eine Auswahl käuflich erhältlicher Fmoc-geschützter Aminosäuren wurde zunächst zu den zur Borylierung benötigten Redox-Aktivestern umgesetzt. Dabei wurden sowohl unpolare Aminosäuren als auch Aminosäuren mit geschützter basischer Funktion untersucht. Alle getesteten Bausteine konnten in hohen Ausbeuten in ihre Aktivester überführt werden. Die anschließenden Radikalreaktionen zeigten, dass die decarboxylierende Borylierung eine sehr hohe Toleranz gegenüber diversen Funktionalitäten aufwies, was sich mit den Beobachtungen von LI *et al.* deckte (Schema 26).⁴⁰

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung



Schema 26: Darstellung Fmoc-geschützter α -Aminoboronsäure-Pinakolester mittels Nickel-katalysierter decarboxylierender Borylierung.

NMR- und MS-Experimente mit den Borylierungsprodukten zeigten, dass alle Modellverbindungen in die entsprechenden Boronsäure-Pinakolester überführt werden konnten. Nach erfolgter Borylierung konnten die Edukte jeweils nicht mehr identifiziert werden, was vermuten lässt, dass eine Erhöhung der Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht möglich wäre. Hauptprodukte der Umsetzung waren die gewünschten Pinakolester, beobachtete Nebenprodukte waren die entsprechenden Carbonsäuren, jedoch lediglich in geringen Anteilen. Darüber hinaus waren die Rohprodukte mit dem bei der Reaktion anfallenden Phthalimid (vgl. Abschnitt 1.4.3) sowie dem Borylierungsreagenz B₂pin₂ verunreinigt.

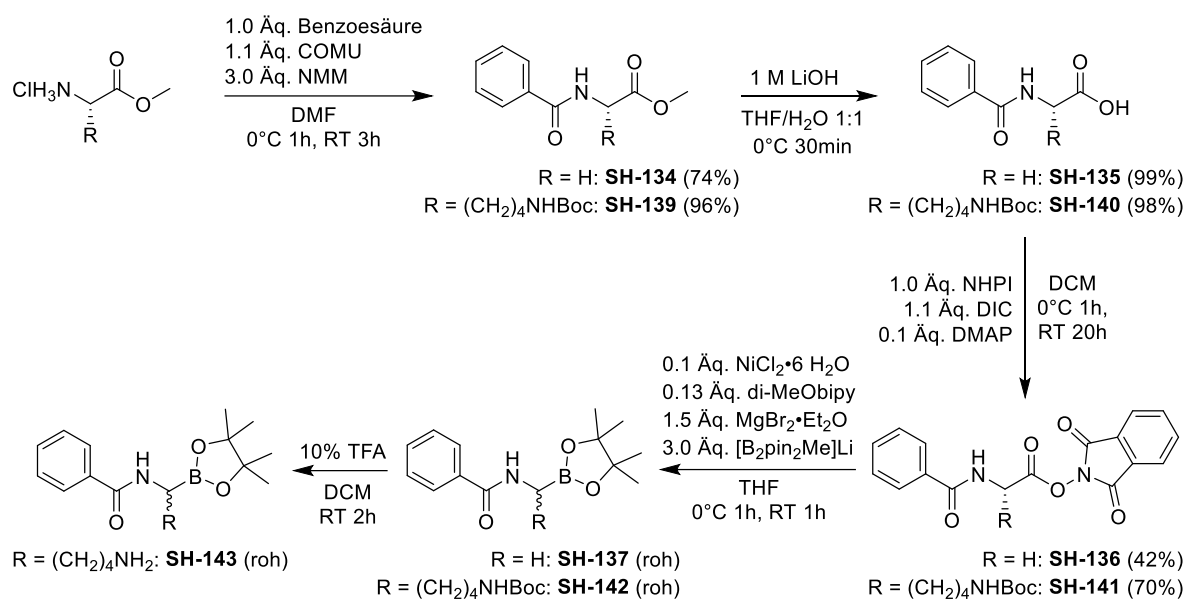
3.3.2. Isolierung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester

Zur Isolierung der Rohprodukte beschrieben Li *et al.* zunächst die Verdünnung der Reaktionslösung mit Diethylether mit anschließender Filtration durch eine Schicht aus Kieselgur sowie Kieselgel. Daraufhin wurden die Rohprodukte, die hauptsächlich Phthalimid und B₂pin₂ als Verunreinigungen enthielten, chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt.⁴⁰

Die in der Literatur beschriebenen Aufarbeitungsschritte wurden auf die Rohprodukte der bisher unbekanntem Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester angewendet. Dabei stellte sich heraus, dass diese nur eine limitierte Stabilität gegenüber Kieselgel aufwiesen. Darüber hinaus war es aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede meist nicht möglich, die prominenteste Verunreinigung, B₂pin₂, abzutrennen. **SH-092** und **SH-096** beispielsweise eluierten rasch und waren jeweils mit 1.5 Äquivalenten B₂pin₂ verunreinigt. Die etwas polarerer Verbindungen **SH-095**, **SH-099** und **SH-100** eluierten mit dem bei der Borylierung als Nebenprodukt anfallenden Phthalimid in nahezu äquimolarem Verhältnis und kleineren Anteilen B₂pin₂. Eine nachgeschaltete zweite chromatographische Aufreinigung führte nicht zur Erhöhung der Reinheit, aber zu deutlich reduzierter Ausbeute, was den Verdacht der Instabilität erhärtete.

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung

Um die Fmoc-Gruppe als Ursache für die Instabilität der Verbindungen gegenüber Kieselgel auszuschließen zu können, wurden die beiden benzylierten α -Aminoboronsäure-Fragmente **SH-137** und **SH-142** dargestellt (Schema 27).



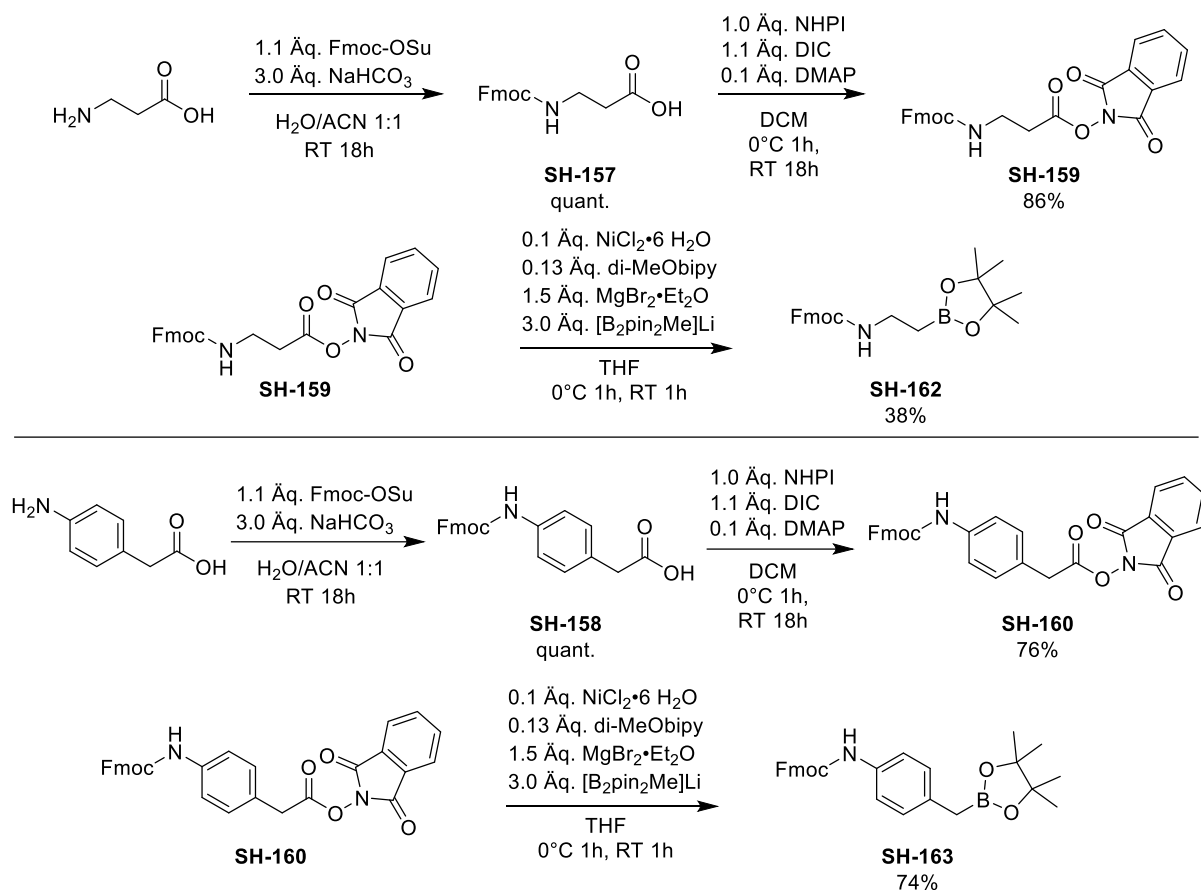
Schema 27: Darstellung benzylierter α -Aminoboronsäure-Pinakolester.

Auch diese konnten nicht über chromatographische Methoden aufgereinigt werden, was zeigt, dass die Instabilität durch das Strukturmotiv des α -Aminoboronsäure-Pinakolesters verursacht wird. Alle untersuchten α -Aminoboronsäureester stellten sich außerdem als zu unpolar für Aufreinigungen mittels präparativer RP-HPLC heraus. Es wurden daher Methoden zur Entfernung von B₂pin₂ unter Umgehung chromatographischer Aufreinigungen evaluiert (Abschnitt 3.5.4). Parallel dazu wurden die erhaltenen Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester zunächst als Rohprodukte in Experimenten zur Esterhydrolyse eingesetzt (Abschnitt 3.3.4).

3.3.3. Achirale Boronsäure-Fragmente

Durch die Derivatisierung achiraler Bausteine wie β -Alanin oder 4-Aminophenyllessigsäure konnte das Problem der Racemisierung im Zuge der decarboxylierenden Borylierung umgangen werden (Schema 28).

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung



Schema 28: Darstellung achiraler Fmoc-geschützter Boronsäure-Ester.

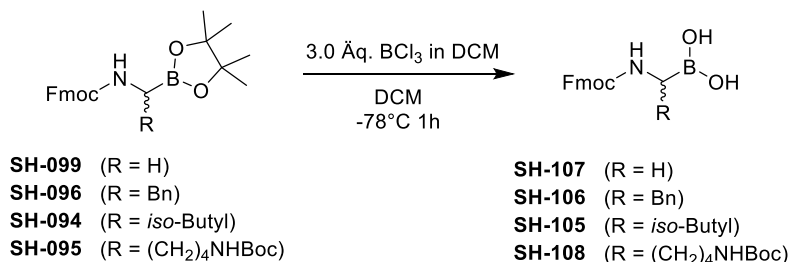
Die achiralen Boronsäure-Ester stellten sich als wesentlich stabiler als die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen α -Aminoboronsäure-Bausteine heraus, da eine 1,2-Umlagerung hier nicht möglich und die Triebkraft einer Protodeborylierung damit verringert war. Der Verzicht auf ein stereogenes Zentrum in Nachbarschaft zum Boratom konnte auch die Aufreinigung und Charakterisierung der Fragmente vereinfachen. In drei Stufen ließen sich so die stabilen Präkursoren **SH-162** und **SH-163** darstellen, die im Gegensatz zu den α -Aminoboronsäure-Bausteinen problemlos an Kieselgel aufgereinigt werden konnten.

3.3.4. Entschützung der Pinakolester

Die Entschützung der Aminoboronsäure-Ester erwies sich zunächst als schwierig. Es wurden einige literaturbekannte Methoden untersucht, von denen keine den gewünschten Erfolg brachte. Eine Übersicht zu den literaturbekannten Entschützungsmethoden findet sich in Abschnitt 1.7. Im Folgenden werden die unternommenen Experimente zur Entschützung der Pinakolester diskutiert.

Zu den am häufigsten eingesetzten Entschützungsmethoden für Pinakolester zählt die saure Hydrolyse unter Verwendung konzentrierter Säuren¹⁰¹ oder hoher Anteile organischer Säuren wie Trifluoressigsäure.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Saure Hydrolysen kamen bei den darzustellenden Aminoboronsäure-Fragmenten aber nicht infrage, da viele der gewünschten Bausteine (z.B. **SH-095** oder **SH-100**) säurelabile Schutzgruppen in der Seitenkette tragen, sodass die orthogonale Abspaltung des Pinakolesters nicht durchführbar wäre. Entschützungsmethoden unter stark sauren Bedingungen wurden daher nicht durchgeführt.

Zunächst wurde die Transborylierung mit Bortrichlorid bei tiefen Temperaturen untersucht (Schema 29).^{32, 105-107} Diese erschien zunächst vielversprechend, da sie unter anderem in der Synthese von Ixazomib Anwendung findet.⁴⁰ Entgegen den Erwartungen konnte jedoch bei allen getesteten Bausteinen das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Dies könnte aus einer Instabilität der Fmoc-Gruppe gegenüber den harschen Reaktionsbedingungen resultieren. Mit Ausnahme von **SH-106** konnten lediglich deborylierte Nebenprodukte identifiziert werden. Bei der Umsetzung von **SH-094** zu **SH-105** stellte sich das entsprechende Halbaminol als Hauptprodukt heraus. Die Umsetzung von **SH-096** zu **SH-106** erfolgte in niedriger Ausbeute, so wurde hauptsächlich das Edukt zurückgewonnen. Mangelnde Reproduzierbarkeit sowie beobachtete Zersetzungsprozesse schlossen weitere Experimente mit Bortrichlorid aus.



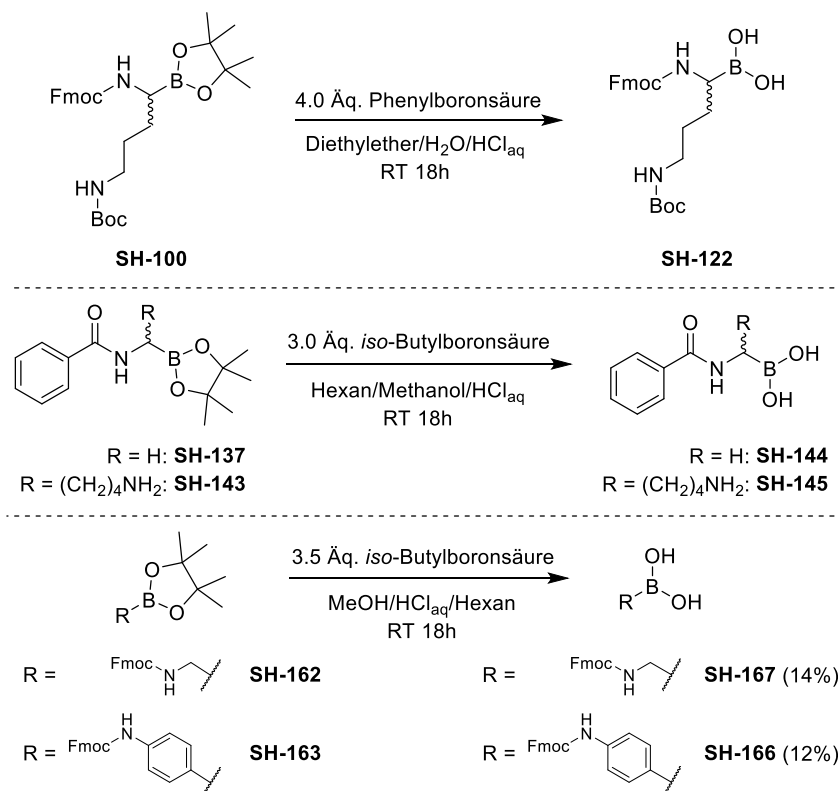
Schema 29: Experimente zur Transborylierung der Pinakolester mit Bortrichlorid.

Die etablierte Transesterifizierung mit Phenylboronsäure in einem biphasischen System aus Wasser und Diethylether ergab ebenfalls nicht die gewünschten Boronsäuren. Es ist bekannt, dass nur ausreichend polare Boronsäuren in die wässrige Phase übergehen,³⁶ was bei den Fmoc-geschützten Bausteinen vermutlich nicht gegeben war. So konnte beispielsweise für Fmoc-

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung

Lys(Boc)-B(OH)₂ (**SH-122**) gezeigt werden, dass dieses in der Etherphase verblieb und deshalb nicht dem Gleichgewicht entzogen werden konnte (Schema 30).

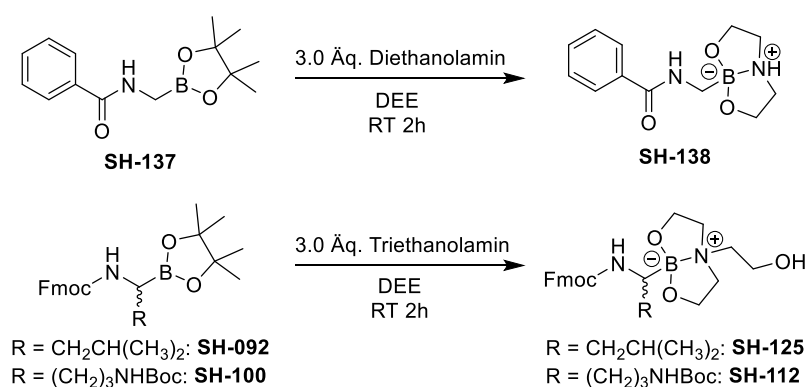
Eine Alternative, die bereits zur Darstellung von Delanzomib genutzt wurde, bietet ein unpolares Zweiphasensystem aus Methanol/Hexan oder Methanol/Heptan und die Verwendung von *iso*-Butylboronsäure als Transesterifizierungsreagenz.¹¹⁷ Die benzylierten Verbindungen **SH-137** und **SH-143** wurden daher in einem biphasischen System aus *n*-Hexan und Methanol mit *iso*-Butylboronsäure umgesetzt (Schema 30). Die Bildung der Produkte **SH-144** und **SH-145** wurde zwar massenspektrometrisch nachgewiesen, diese konnten aber nach chromatographischer Aufreinigung über RP-HPLC nicht isoliert werden. Die Anwendung der Vorschrift auf die achiralen Bausteine **SH-162** und **SH-163** lieferte jeweils Mischungen aus Produkt (ca. 20%) und Edukt (ca. 80%). Versuche der anschließenden chromatographischen Aufreinigung über Kieselgel blieben aufgrund der hohen Polarität erfolglos. Die Aufreinigung mittels präparativer RP-HPLC gelang zwar, aufgrund des geringen Umsatzes wurden die Verbindungen **SH-166** und **SH-167** aber nur in geringer Ausbeute als farblose Feststoffe erhalten (Schema 30).



Schema 30: Experimente zur biphasischen Transesterifizierung mit Phenylboronsäure und *iso*-Butylboronsäure.

3.3. Darstellung von Aminoboronsäuren durch decarboxylierende Borylierung

Eine weitere Methode zur Entschützung von Boronsäure-Pinakolestern stellt die Umesterung mit Diethanolamin mit anschließender saurer Hydrolyse dar.¹¹⁸ Bei der Umsetzung von **SH-137** mit drei Äquivalenten Diethanolamin bildete sich jedoch kein Niederschlag, im Massenspektrum war ebenfalls keine nennenswerte Produktbildung zu erkennen. Aufgrund der Löslichkeit von **SH-138** in Diethylether konnte die Boronsäure offensichtlich nicht dem Gleichgewicht entzogen werden. Weniger polare Lösungsmittel wie *n*-Hexan konnten für die Umsetzung aufgrund mangelnder Löslichkeit von Diethanolamin nicht genutzt werden. Ein Austausch von Diethanolamin durch das polarere Triethanolamin führte ebenfalls nicht zur Präzipitation signifikanter Produktmengen (Schema 31).



Schema 31: Zweistufige Entschützung durch Umesterung mit Diethanolamin oder Triethanolamin und anschließende Hydrolyse.

Anhand der durchgeführten Experimente und der Übersicht aus Abschnitt 1.7 wird deutlich, welche Schwierigkeiten bei der Entschützung von Boronsäure-Estern und bei Isolierung der freien Boronsäuren bestehen. Die Etablierung einer effizienten und vielseitig anwendbaren Methode zur Entschützung von Boronsäure-Estern wurde daher näher untersucht.

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure

Die milden Reaktionsbedingungen der biphasischen Transesterifizierungen lieferten die Idee zur monophasischen Entschützung mit Methylboronsäure. In zwei nicht miteinander mischbaren Phasen können Esterhydrolysen nur dann vollständig ablaufen, wenn sich Produkt (freie Boronsäure) und Nebenprodukt (Pinakolester des Transesterifizierungsreagenzes) in unterschiedlichen Phasen anreichern. Die etablierten biphasischen Transesterifizierungen sind daher nur für polare Edukte geeignet. Darüber hinaus ist im Anschluss oft eine chromatographische Aufreinigung notwendig, die vor allem bei aliphatischen oder peptidischen Boronsäuren aufgrund von Instabilitäten oder Wechselwirkungen mit dem Säulenmaterial problematisch sein kann.

3.4.1. Arbeitshypothese

Da viele Boronsäuren flüchtig sind und durch Destillation isoliert werden können, wurde der Einsatz eines flüchtigen Transesterifizierungsreagenzes zur Verschiebung des Hydrolyse-Gleichgewichts zugunsten der Produktbildung in Erwägung gezogen. Zunächst wurde davon ausgegangen, dass zur vollständigen Umsetzung das Transesterifizierungsreagenz weniger flüchtig als sein korrespondierender Pinakolester sein muss. Unter kontrollierten Bedingungen könnte so selektiv das Nebenprodukt unter vermindertem Druck entfernt werden, um anschließend den Überschuss des Reagenzes zu evaporieren.

Während es sich bei Methylboronsäure unter Atmosphärendruck um einen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 94–100°C handelt,¹³⁸ liegt der korrespondierende Pinakolester bei Raumtemperatur bereits flüssig vor und siedet bei 120–122°C.¹³⁹ Aufgrund ihrer speziellen physikalischen Eigenschaften wurden weitere Experimente mit Methylboronsäure durchgeführt. Durch selektive Evaporation von Methylboronsäure-Pinakolester sollte sich nach dem Prinzip von LE CHATELIER (Prinzip vom kleinsten Zwang) das Gleichgewicht zugunsten des gewünschten Produkts verschieben. Da Methylboronsäure selbst ausreichend flüchtig ist, konnte das Reagenz im Überschuss eingesetzt werden, um nach vollständiger Umsetzung ebenfalls destillativ aus dem Reaktionsansatz entfernt zu werden. Darüber hinaus ist Methylboronsäure in vielen organischen und wässrigen Lösungsmitteln löslich, wodurch die Wahl des Lösungsmittels prinzipiell dem entsprechenden Edukt angepasst werden könnte. Abbildung 9 zeigt das allgemeine Prinzip der monophasischen Transesterifizierung mit Methylboronsäure.

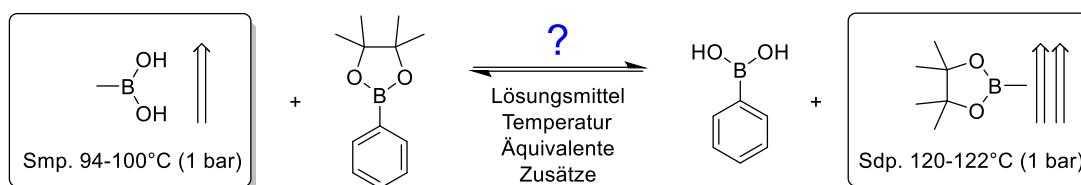


Abbildung 9: Prinzip der monophasischen Transesterifizierung mit Methylboronsäure am Beispiel von Phenylboronsäure-Pinakolester.

3.4.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Zur Evaluierung der Reaktionsbedingungen wurden zunächst die aromatischen Verbindungen Phenylboronsäure-Pinakolester und 3-Aminophenylboronsäure-Pinakolester als Modell-Substanzen ausgewählt. Diese zeichnen sich ebenso wie ihre korrespondierenden Boronsäuren durch ihre hohe Stabilität und charakteristische NMR-Signale aus. Zur Untersuchung des prozentualen Umsatzes wurden NMR-Reaktionskontrollen durchgeführt. Durch Vergleich des Integralverhältnisses der charakteristischen Edukt- und Produktsignale konnten so Aussagen über den prozentualen Umsatz getroffen werden (vgl. Abbildung 10).

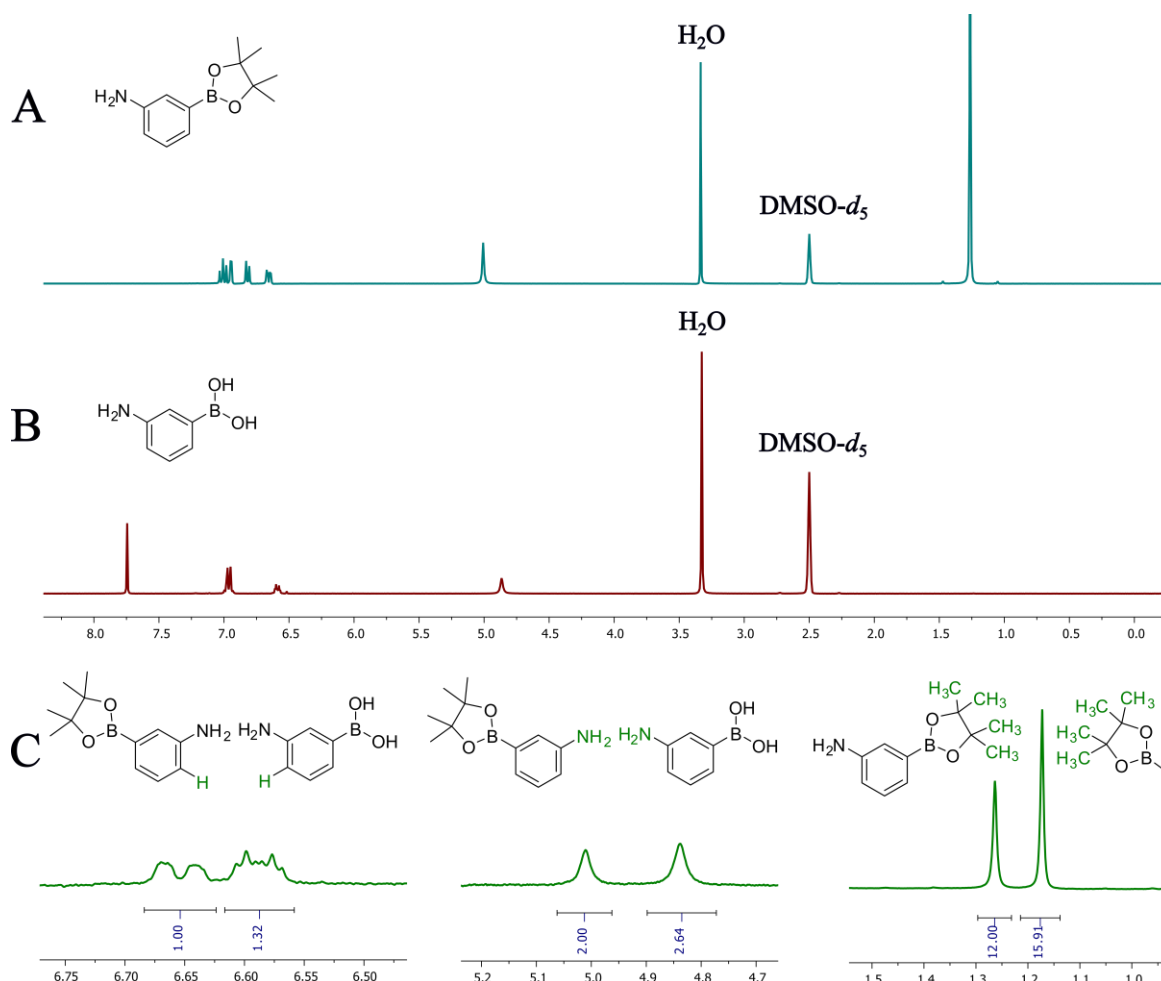


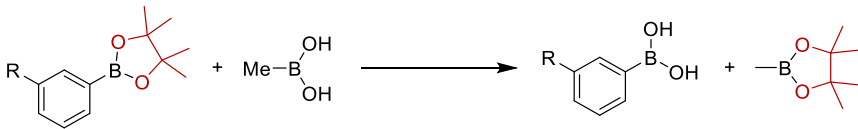
Abbildung 10: Beispiel der Bestimmung des prozentualen Umsatzes durch $^1\text{H-NMR}$ -Reaktionskontrollen. (A) Spektrum von 3-Aminophenylboronsäure-Pinakolester, (B) Spektrum von 3-Aminophenylboronsäure, (C) Ausschnitte aus dem Spektrum eines Entschützungsversuchs mit 10 Äquivalenten Methylboronsäure in 5% Trimethylpyridin in DMF (entspricht Tabelle 1, Eintrag 12 nach 23 Stunden). Durch Bildung der Integralverhältnisse ergibt sich ein Umsatz von 57%.

Die Untersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden in Tabelle 1 zusammengefasst. Erste Experimente wurden in DMF durchgeführt, um die Evaporation des Nebenprodukts verfolgen zu können, ohne das Lösungsmittel selbst zu entfernen. In DMF ohne saure oder basische Zusätze konnte nur vernachlässigbarer Umsatz erzielt werden (Einträge 1–3). Basische Systeme aus 5% TMP in DMF (Einträge 4–5) oder 5% DIPEA in DMF (Einträge 6–7) erzielten bereits gute prozentuale Umsetzungen. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass der Überschuss an Methylboronsäure nicht mehr durch Evaporation entfernt werden konnte. Grund dafür war höchstwahrscheinlich die Salzbildung durch eine Säure-Base-Reaktion des basischen Additivs mit Methylboronsäure. Das polare Salz konnte nicht mehr entfernt werden. Der Wechsel auf das flüchtige Lösungsmittel Dichlormethan führte im Allgemeinen zu höheren Ausbeuten. Durch Zusatz der Base DIPEA konnten so bis zu 95% Umsatz erreicht werden (Einträge 8-11). Auch hier kam es jedoch zur Salzbildung, sodass der Überschuss an Methylboronsäure und Base nicht mehr entfernt werden konnte. Auch die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtseinstellung wurde untersucht. Dabei wurde erwartungsgemäß festgestellt, dass sich das Gleichgewicht unter Beibehaltung aller anderen Parameter bei 40°C (Einträge 16–19) schneller als bei Raumtemperatur (Einträge 12–15) einstellte.

Zur Untersuchung der Transesterifizierung unter sauren Bedingungen wurde 5% TFA in DCM als Lösungsmittel verwendet. Erfreulicherweise wurden hier schon bei geringem Methylboronsäure-Überschuss und einer Reaktionszeit von zwei Stunden hohe prozentuale Umsetzungen erzielt (Einträge 22–23). Weitere Experimente wurden daher mit diesem Lösungsmittel und Zugabe von drei Äquivalenten Methylboronsäure durchgeführt. Nach Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht wurden für beide Modellverbindungen quantitativer Umsatz festgestellt (Einträge 24–25).

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur monophasischen Transesterifizierung, modifiziert nach HINKES *et al.*¹

						
Eintrag	SH-Code	R	MeB(OH) ₂	Lösungsmittel	Bedingungen	Umsatz ^a
1	SH-185	H	0 Äq.	DMF	RT ü. Nacht	<1%
2	SH-184	H	2 Äq.	DMF	RT ü. Nacht	<1%
3	SH-208n	H	3 Äq.	DMF	RT ü. Nacht	2%
4	SH-192	H	2 Äq.	5% TMP/DMF	RT 2h	56%
5	SH-192b	H	2 Äq.	5% TMP/DMF	RT ü. Nacht	75%
6	SH-207b	NH ₂	3 Äq.	5% DIPEA/DMF	RT ü. Nacht.	60%
7	SH-208b	H	3 Äq.	5% DIPEA/DMF	RT ü. Nacht	15%
8	SH-192d	H	1 Äq.	5% DIPEA/DCM	RT ü. Nacht	40%
9	SH-192e	H	3 Äq.	5% DIPEA/DCM	RT ü. Nacht	80%
10	SH-192f	H	5 Äq.	5% DIPEA/DCM	RT ü. Nacht	95%
11	SH-228.1	NH ₂	2 Äq.	5% DIPEA/DCM	RT ü. Nacht	49%
12	SH-214b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	RT 17h	40%
13	SH-214b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	RT 23h	57%
14	SH-214b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	RT 42h	76%
15	SH-214b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	RT 50h	89%
16	SH-215b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	40°C 17h	80%
17	SH-215b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	40°C 23h	86%
18	SH-215b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	40°C 42h	89%
19	SH-215b	NH ₂	10 Äq.	5% TMP/DMF	40°C 50h	89%
20	SH-223.5	NH ₂	0 Äq.	5% TFA/DCM	RT ü. Nacht.	<1%
21	SH-223.4	NH ₂	5 Äq.	DCM	RT ü. Nacht	7%
22	SH-223.1	NH ₂	2 Äq.	5% TFA/DCM	RT 2h	83%
23	SH-223.2	NH ₂	3 Äq.	5% TFA/DCM	RT 2h	95%
24	SH-216s	H	3 Äq.	5% TFA/DCM	RT ü. Nacht	>99% (97%) ^b
25	SH-217s	NH ₂	3 Äq.	5% TFA/DCM	RT ü. Nacht	>99% (99%) ^b

^a Prozentualer Umsatz, ermittelt durch ¹H-NMR-Reaktionskontrollen (vgl. Abbildung 10). ^b isolierte Ausbeute nach Trocknen im Vakuum. Die Versuche wurden mit einer Ansatzgröße von 0.2–0.3 mmol durchgeführt.

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure

Besonders bemerkenswert war dabei, dass eine selektive Entfernung des Pinakolesters unter vermindertem Druck nicht notwendig war, was den ursprünglichen Erwartungen widersprach. Bei gleicher thermodynamischer Stabilität beider Pinakolester würde man bei einer einphasigen Reaktion erwarten, dass der prozentuale Umsatz nach Einstellung des Gleichgewichts das Stoffmengenverhältnis der Edukte widerspiegelt. Aufgrund der mutmaßlich hohen Stabilität des Methylboronsäure-Pinakolesters in saurer Umgebung konnten die beiden Modellverbindungen aber schon bei geringem Methylboronsäure-Überschuss quantitativ entschützt werden. Daher wurden die Kinetik der Transesterifizierung von 3-Aminophenylboronsäure-Pinakolester und die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung durch NMR-Reaktionskontrollen näher untersucht (Abbildung 11).

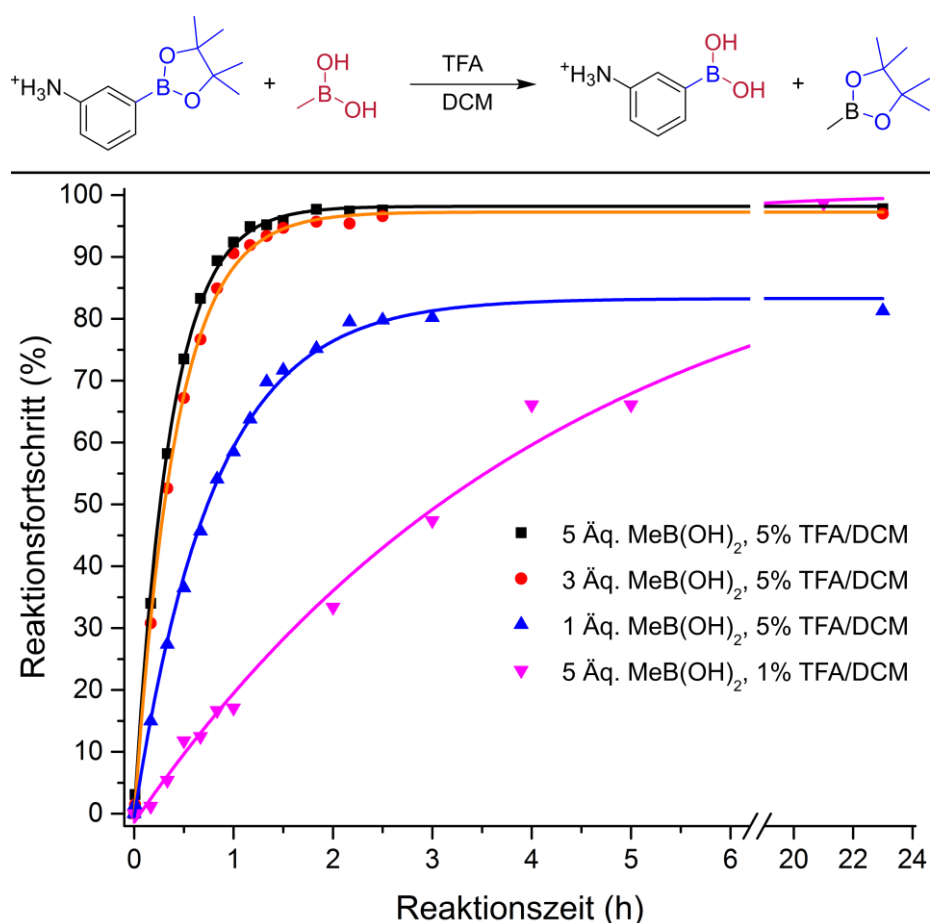


Abbildung 11: Reaktionsverlauf der monophasischen Transesterifizierung bei Raumtemperatur unter ausgewählten Bedingungen, modifiziert nach HINKES *et al.*¹

Dabei fiel auf, dass die Einstellung des Gleichgewichts unter Verwendung von 5% TFA in DCM schon nach wenigen Stunden bei Raumtemperatur erreicht wurde, während bei geringerer TFA-Zugabe die Reaktion über Nacht gerührt werden musste. Die Lage des Gleichgewichts wurde dagegen maßgeblich durch das Stoffmengenverhältnis der Edukte bestimmt. So wurde beispielsweise bei Zugabe von fünf Äquivalenten Methylboronsäure sowohl mit 1% TFA als auch mit 5% TFA quantitativer Umsatz erzielt.

3.4.3. Analytik der freien Boronsäuren

Die NMR-spektroskopische Analyse der Transesterifizierungen wurde durch die Tendenz freier Boronsäuren zur Anhydridbildung bei Trocknungsprozessen erschwert.¹⁶ So wurde festgestellt, dass auch stabile, kommerziell verfügbare Boronsäuren wie Phenylboronsäure in hohem Maße zur Bildung oligomerer Strukturen neigen, welche zu komplexen NMR-Spektren führen. Diese Problematik konnte jedoch durch Zugabe von Deuteriumoxid (D_2O) zur NMR-Probe umgangen werden.¹⁶ Schon kleine Anteile an D_2O konnten eine vollständige Auflösung der reversibel gebildeten Anhydride bewirken (vgl. Abbildung 12). Zur Analyse freier Boronsäuren wurde daher routinemäßig ein Volumenanteil von 10% D_2O zum deuterierten Lösungsmittel zugesetzt.

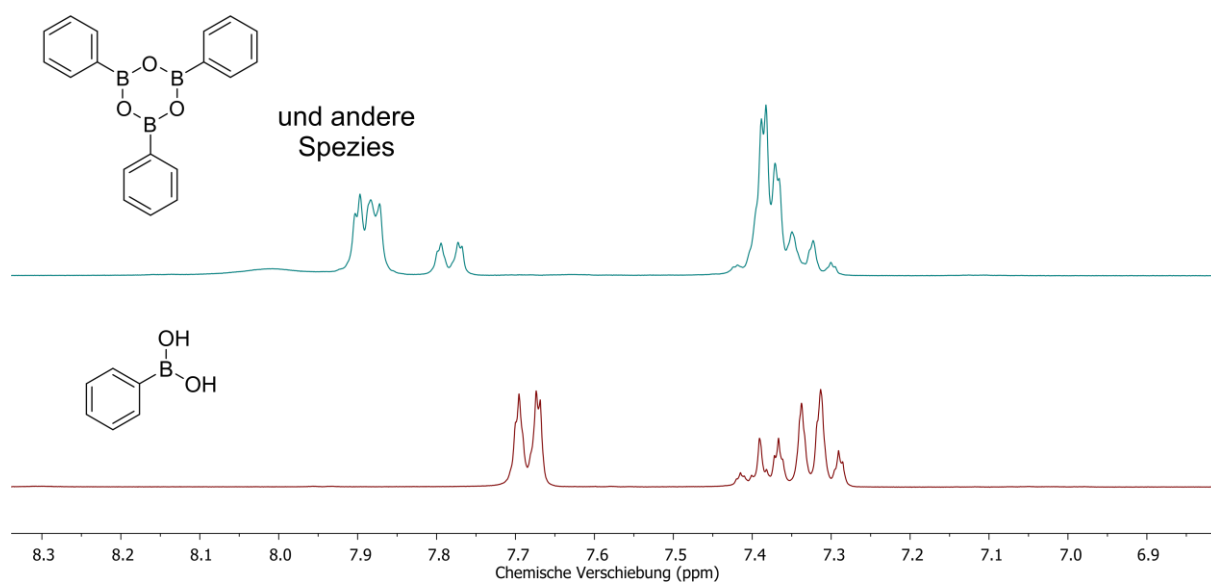
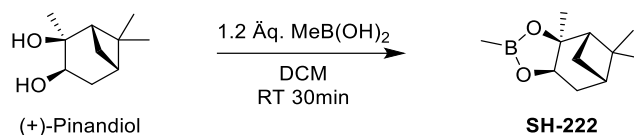


Abbildung 12: Ausschnitte der 300 MHz 1H -NMR-Spektren kommerziell erhältlicher Phenylboronsäure in $DMSO-d_6$ (oben) sowie $DMSO-d_6/D_2O$ 9:1 (unten).

3.4.4. Präkursorsynthese zur Untersuchung des Anwendungsbereichs

Um die breite Anwendbarkeit der Transesterifizierung mit Methylboronsäure zu demonstrieren, sollte im Anschluss an die Optimierungsversuche eine möglichst große Bandbreite an Entschützungsreaktionen durchgeführt werden. Dazu wurden käuflich erhältliche aromatische und aliphatische Pinakolester, aber auch selbst hergestellte Boronsäureester (vgl. Abschnitt 3.3) eingesetzt.

Zusätzlich zur Entschützung von Pinakolestern wurden einige Experimente mit den deutlich stabileren Boronsäure-Pinandiolestern durchgeführt. Diese spielen nach wie vor eine bedeutende Rolle in der asymmetrischen Synthese von Boronsäure-Fragmenten, insbesondere in der MATTESON-Homologisierung (Abschnitt 1.4.1).³²⁻³³ Sie gehören zu den stabilsten bekannten Boronsäure-Estern, sodass eine elegante Methode zu ihrer effizienten Entschützung besonders vorteilhaft wäre.

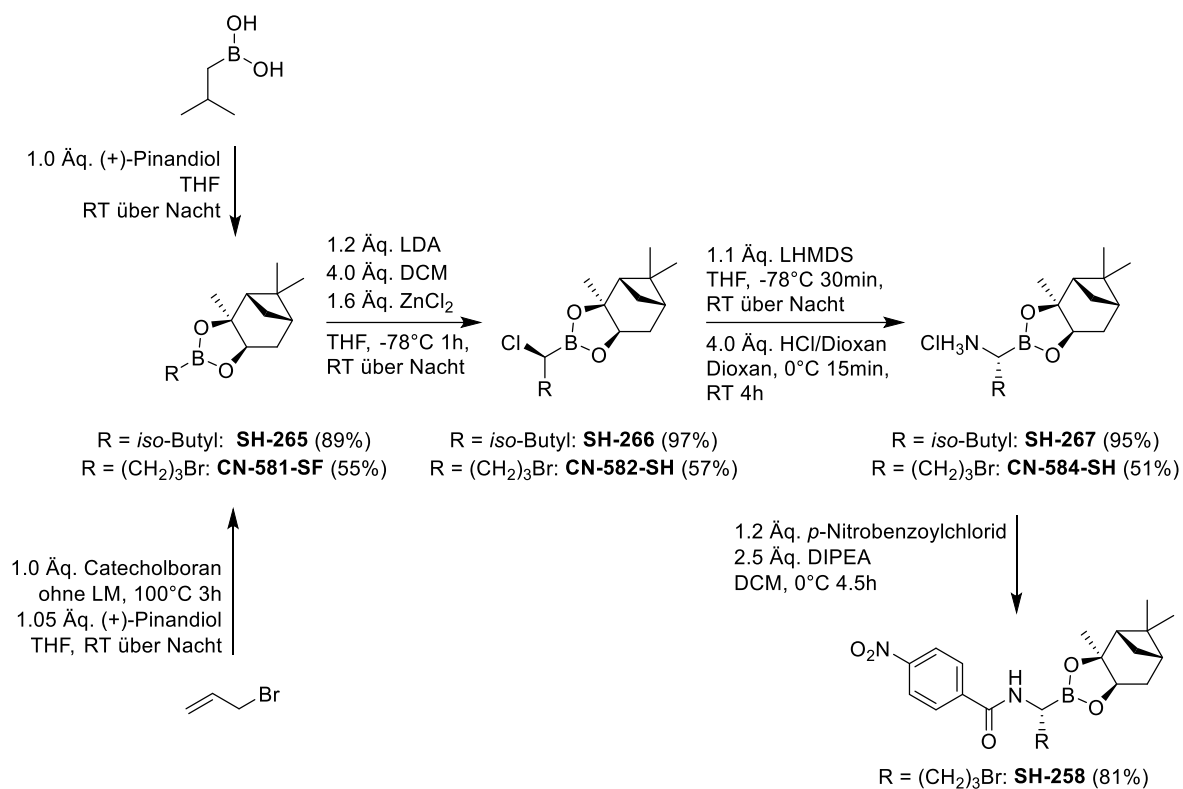


Schema 32: Darstellung des volatilen Pinandiolesters **SH-222**.

Zunächst wurde Methylboronsäure in Dichlormethan gelöst und mit (+)-Pinandiol versetzt. Die Umsetzung zu **SH-222** erfolgte quantitativ innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur (Schema 32). Das Rohprodukt wurde anschließend unter 60°C Wasserbadtemperatur und einem Druck von 10 mbar am Rotationsverdampfer gehalten und in definierten Zeitabständen gewogen, um die Evaporation zu verfolgen. Nach 30 Minuten waren noch 87% des Rohprodukts, nach weiteren 30 Minuten noch 52% und nach einer weiteren Stunde 21% vorhanden. Auch Methylboronsäure-Pinandiolester konnte also unter den gewählten Bedingungen in die Gasphase übergehen, auch wenn dazu höhere Temperaturen im Vergleich zum Pinakolester nötig waren.

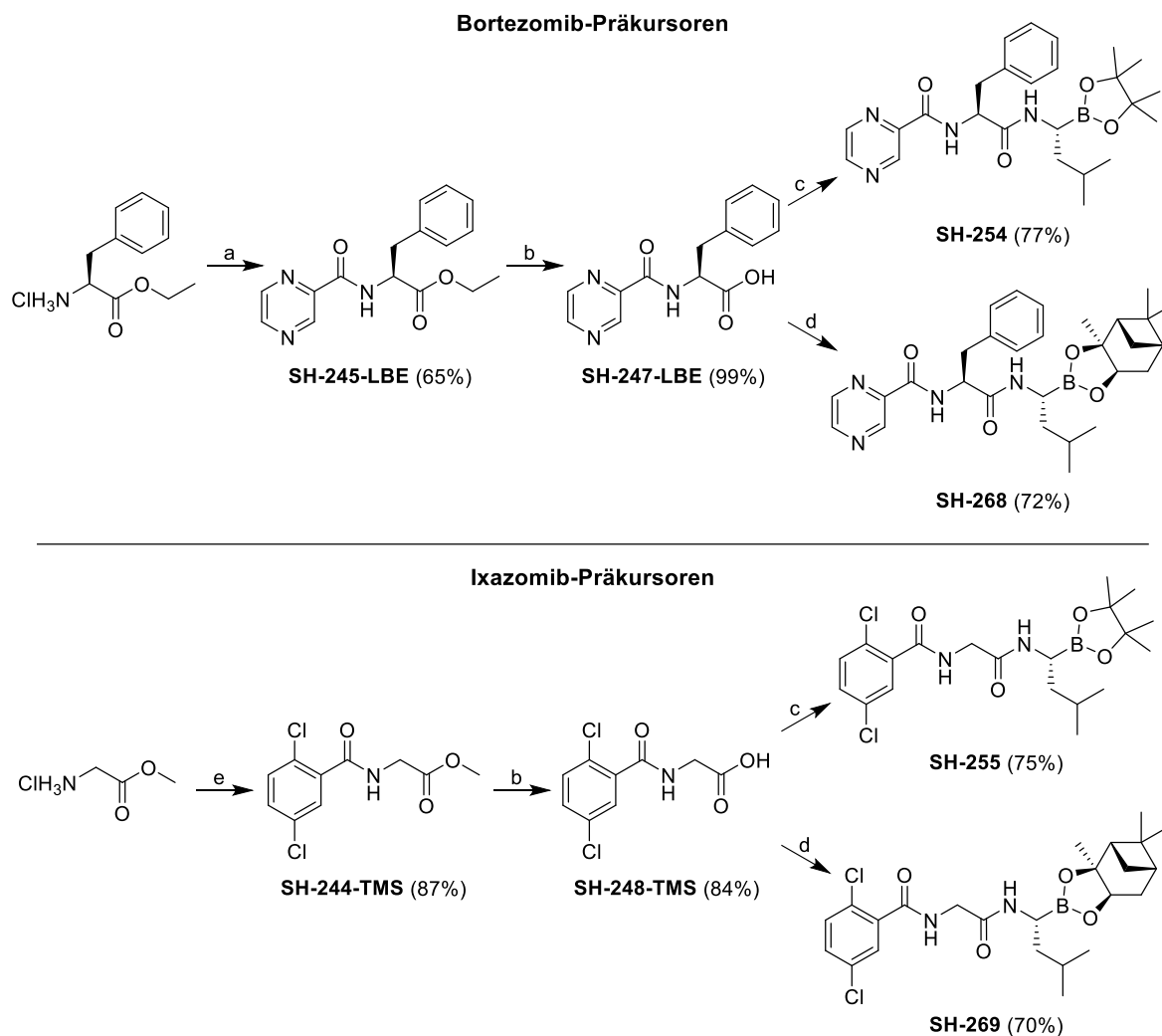
Anschließend wurden ausgewählte Pinandiolester synthetisiert und auf ihre Reaktivität gegenüber Methylboronsäure untersucht. Zur Darstellung Pinandiol-geschützter α -Aminoboronsäure-Fragmente wurde die MATTESON-Homologisierung angewendet (Schema 33). Dies ergab die literaturbekannten Pinandiolester **SH-267**¹⁴⁰ und **CN-584-SH**.^{36, 92}

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure



Schema 33: Darstellung von α -Aminoboronsäure-Pinandiolestern mittels MATTESON-Homologisierung zur Evaluierung der Entschützungsbedingungen.^{32, 35-36, 92}

Während **CN-584-SH** zur Erhöhung der Stabilität mit *p*-Nitrobenzoylchlorid zu Verbindung **SH-258** umgesetzt wurde, konnte Pinandiol-geschütztes *boro*-Leucin (**SH-267**) zur Darstellung geschützter Vorstufen der Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Ixazomib eingesetzt werden. In Fragmentkondensationen wurden außerdem die Pinakol-geschützten Analoga von Bortezomib und Ixazomib zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse synthetisiert. Dazu konnte der bereits beschriebene Baustein **SH-253**, der über ELLMAN-Borylierung dargestellt wurde, erfolgreich eingesetzt werden (Schema 34).



Schema 34: Darstellung der Präkursoren zur Synthese von Bortezomib und Ixazomib. (a) Pyrazincarbonsäure, EDC, HOAt, NMM, THF, 0°C 1h, RT über Nacht; (b) NaOH, Aceton/H₂O, 0°C 2h; (c) **SH-253**, HATU, DIPEA, DCM, -5°C 3h; (d) **SH-267**, HATU, DIPEA, DCM, -5°C 3h; (e) 2,5-Dichlorbenzoesäure, EDC, HOAt, NMM, THF, 0°C 1h, RT über Nacht.¹⁴¹⁻¹⁴² Die Experimente wurden teilweise von LENA BENDER¹⁴³ und TIM SARTER unter Anleitung durchgeführt.

3.4.5. Anwendungsbereich der monophasischen Transesterifizierung

Nachdem eine Auswahl an aromatischen, aliphatischen und peptidischen Boronsäure-Estern zusammengestellt war, sollten diese im nächsten Schritt zur Untersuchung der Anwendbarkeit der monophasischen Transesterifizierung eingesetzt werden. Tabelle 2 fasst die untersuchten Verbindungen mit erhaltenen Ausbeuten der Reinsubstanzen zusammen.

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure

Tabelle 2: Anwendungsbereich der monophasischen Transesterifizierung mit Methylboronsäure.

$\text{R}-\text{B} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix} \xrightarrow[\text{Bedingungen A, B oder C}]{2-10 \text{ Äq. MeB(OH)}_2} \text{R}-\text{B} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$					
Eintrag	Edukt	Bedingung	Produkt	Ausbeute	
1		A	SH-217	99%	
2	SH-241-TMS	A	SH-242	94%	
3		A	SH-216	97%	
4		A	SH-218	99%	
5		A	SH-219	93%	
6	SH-226	A	SH-232	93%	
7		A	SH-220	99%	
8		A	SH-221	76%	
9		B	SH-251	96%	
10		B	SH-252	84%	
11	SH-253	B	SH-261	99%	
12	SH-258	B	SH-263	99%	
12	SH-254	B	SH-257	94%	
13	SH-268	B	SH-270	92%	
14	SH-255	B	SH-256	93%	
15	SH-269	B	SH-271	92%	
16	SH-162	B	SH-259	90%	
17	SH-163	B	SH-260	94%	
18		C	SH-229	97%	

Bedingungen A

Da eine quantitative Entschützung der beiden Modellverbindungen mit drei Äquivalenten Methylboronsäure und 5% TFA in DCM als Lösungsmittel erreicht wurde, wurde dieses System zunächst für die ersten Entschützungsversuche eingesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass die Bedingungen A zur Entschützung der meisten aromatischen Pinakolester (Einträge 1, 3–6) und des aromatischen Pinandiolesters **SH-241-TMS** (Eintrag 2) hervorragend geeignet waren. Auch die aliphatischen Bausteine Piperidin-4-ylboronsäure-Pinakolester (Eintrag 7) und (3-Brompropyl)boronsäure-Pinakolester (Eintrag 8) konnten quantitativ entschützt werden. Die verminderte Ausbeute von 76% an **SH-221** (Eintrag 8) ließ sich durch die Flüchtigkeit des Produkts erklären.

Durch Verwendung eines Überschusses an Methylboronsäure und Einrotieren nach Reaktion über Nacht konnten keine Pinakolsignale mehr im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden (~ 1.2 ppm), was sowohl vollständigen Umsatz als auch quantitative Evaporation des Nebenprodukts bedeutete. Es stellte sich jedoch heraus, dass in manchen Fällen Methylboronsäure-Signale (~ 0.1 ppm) persistierten, die auch bei mehrmaligem Lösen des Rückstands in DCM und Trocknen im Vakuum nicht vollständig entfernt werden konnten. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich durch die Trocknungsprozesse gemischte Anhydride (z. B. Hetero-Boroxine) von unzureichender Flüchtigkeit bildeten (vgl. Abbildung 13).¹⁴⁴

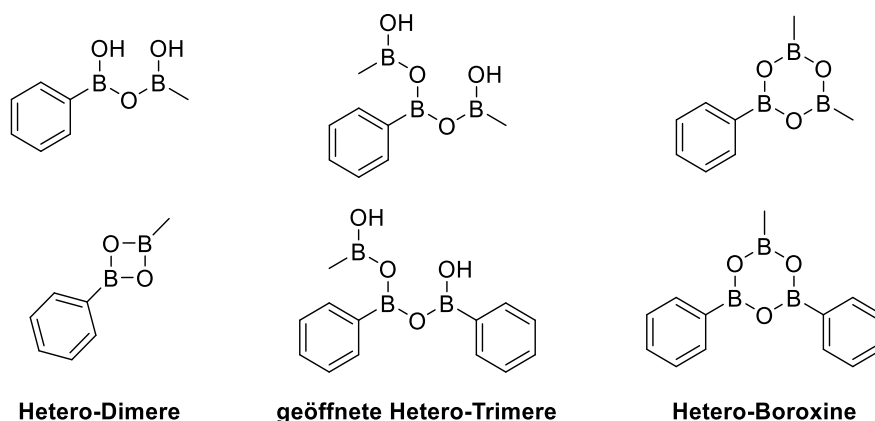


Abbildung 13: Auswahl gemischter Anhydride/Oligomere, die bei Aufarbeitung der monophasischen Transesterifizierung entstehen können, gezeigt am Beispiel von Phenylboronsäure.

Da bekannt war, dass Boronsäure-Anhydride leicht durch Zugabe von Wasser wieder gespalten werden können (vgl. Abbildung 12), wurden die Rohprodukte in verdünnter Salzsäure ($c = 0.1$ M) gelöst und erneut getrocknet bzw. lyophilisiert. Durch diesen zusätzlichen Aufarbeitungsschritt konnten alle Verunreinigungen entfernt werden, sodass die gewünschten Produkte in hoher Reinheit und quantitativer Ausbeute erhalten wurden. Weder chromatographische Aufreinigung noch Extraktion waren dabei notwendig, was die

Darstellung von Boronsäuren erheblich vereinfachte. Produkte mit basischen Funktionalitäten wurden dadurch entsprechend als Hydrochloride erhalten.

Bedingungen B

Die Entschützung von Thiophen-2-ylboronsäure-Pinakolester unter Bedingungen A ergab Zersetzungsprodukte. Es wurde vermutet, dass die wasserfreien Bedingungen und die stark saure Trifluoressigsäure zu unerwünschten Nebenreaktionen führten. Daher wurden alternative, mildere Bedingungen evaluiert. Anhand des Wissens über die Auflösung von Anhydriden und der schlechten Erfolgsaussichten unter neutralen Bedingungen fiel die Wahl auf verdünnte Salzsäure ($c = 0.1 \text{ mol/L}$). Zusätzlich wurden gleiche Volumina an Aceton zugegeben, da viele Edukte nicht in verdünnter Salzsäure löslich waren. Dies führte zu den Entschützungsbedingungen B (5–10 Äq. MeB(OH)_2 , Aceton/0.1 N HCl_{aq} , Raumtemperatur über Nacht). Durch Anwendung dieser Reaktionsbedingungen konnte Thiophen-2-ylboronsäure in Reinform erhalten werden (Eintrag 9), ebenso (1-Phenylvinyl)boronsäure (Eintrag 10), bei welcher unter Bedingungen A ebenfalls Zersetzungsprozesse beobachtet wurden. Daher wurden die Bedingungen B ebenfalls zur Darstellung der α -Aminoboronsäuren **SH-261** (Eintrag 11) und **SH-263** (Eintrag 12) verwendet, wobei auch hier quantitativer Umsatz bei sehr hoher Reinheit erzielt wurden. Auch die Vorstufen der Proteasom-Inhibitoren Bortezomib (Einträge 13–14) und Ixazomib (Einträge 15–16) konnten erfolgreich und quantitativ entschützt werden. Zur Entfernung der wesentlich stabileren Pinandiol-Ester waren jedoch längere Reaktionszeiten (40 Stunden anstatt 20 Stunden) und höhere Wasserbad-Temperaturen (60°C anstatt 40°C) beim Trocknen nötig.

Die bereits in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen achiralen Boronsäureester **SH-162** und **SH-163** zum Einsatz in der Festphasensynthese konnten ebenfalls problemlos in ihre freien Boronsäuren überführt werden (Einträge 16–17). Die neu entwickelte Entschütungsmethode war der biphasischen Entschütung mit *iso*-Butylboronsäure in Ausbeute und Reinheit weit überlegen. So ergab sich für (Fmoc-2-Aminoethyl)boronsäure nach monophasischer Transesterifizierung (**SH-259**) eine Ausbeute von 90% gegenüber 14% bei biphasischer Entschütung (**SH-167**). Für Fmoc-4-Aminobenzylboronsäure stehen 94% Ausbeute (monophasisch, **SH-260**) einer Ausbeute von 12% (biphasisch, **SH-166**) gegenüber.

Da Reaktionsbedingungen gefunden wurden, mit denen auch labile Boronsäuren darstellbar waren, wurde auch hier die Kinetik der Entschütung näher untersucht. Dabei wurden Unterschiede zur Entschütung unter den wasserfreien Bedingungen A festgestellt (vgl. Abbildung 11). Während in wasserfreien Systemen freies Pinakol mittels $^1\text{H-NMR}$ -

3.4. Monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure

Spektroskopie nicht nachweisbar war, lag dieses unter wässrigen Bedingungen bis zur Evaporation in signifikanter Menge vor. Dieses Phänomen lässt sich leicht anhand eines zweistufigen Mechanismus erklären, bei welchem die Anwesenheit von Wasser die Bildung der freien Pinakolspezies begünstigt (Abbildung 14).

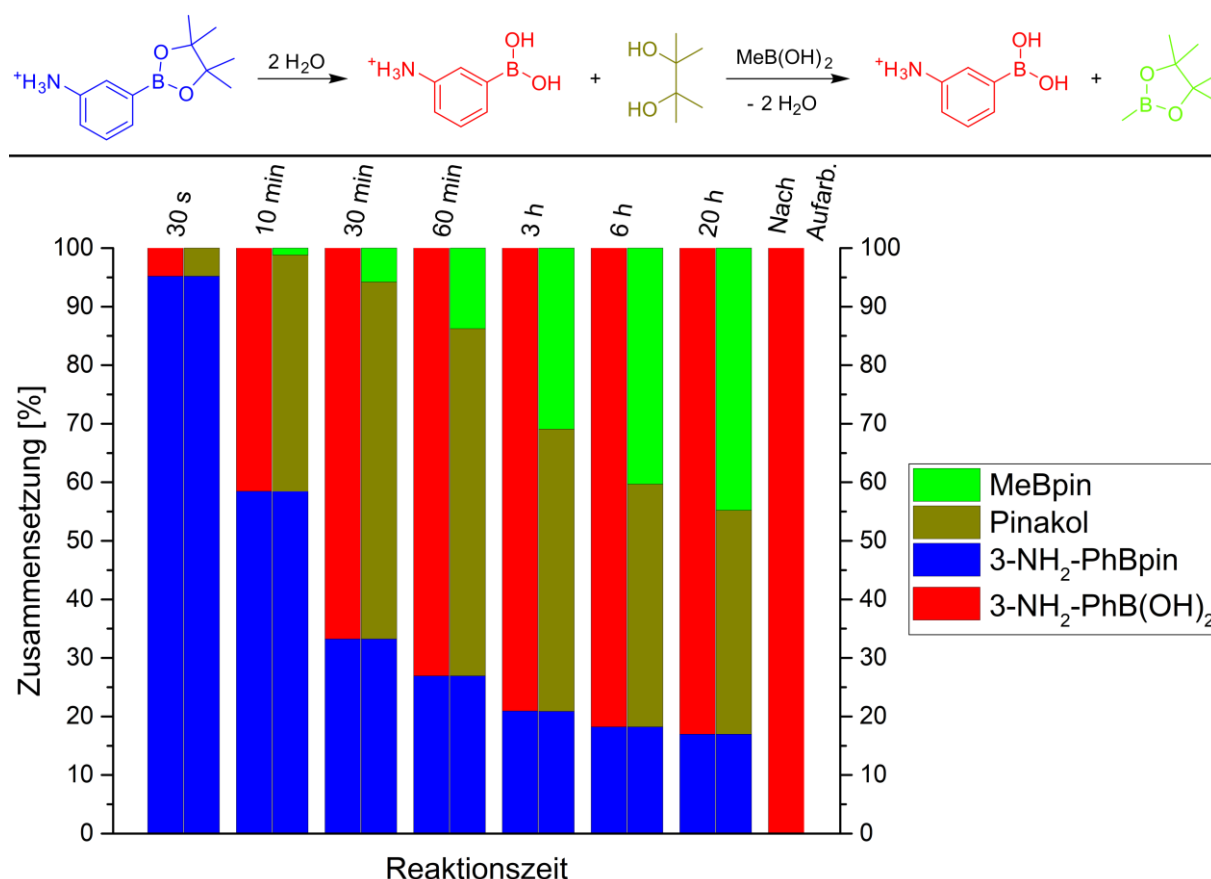


Abbildung 14: Reaktionsverlauf der monophasischen Transesterifizierung bei Verwendung von fünf Äquivalenten Methylboronsäure in 0.1 N HCl_{aq}/Aceton (1:1, V/V). Die prozentuale Zusammensetzung wurde durch ¹H-NMR-Reaktionskontrollen untersucht.

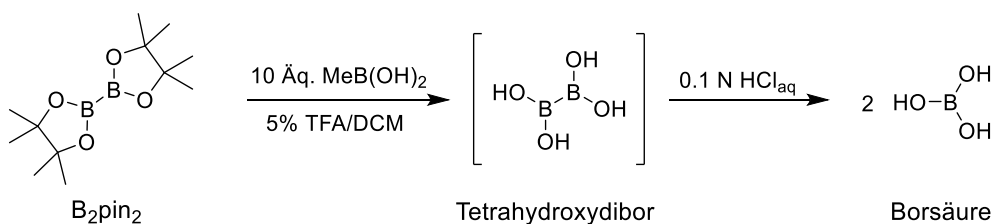
Unter Bedingungen B zur Entschützung von 3-Aminophenylboronsäure-Pinakolester konnte auch gezeigt werden, dass bei Einsatz von fünf Äquivalenten Methylboronsäure der Umsatz bei 83% liegt, also genau dem Verhältnis entspricht, das für gleiche thermodynamische Stabilität der Produkte und Edukte steht. Daraus lässt sich schließen, dass die selektive Entfernung des Methylboronsäure-Pinakolesters unter vermindertem Druck (40°C, 50 mbar) bei Verwendung eines wässrigen Lösungsmittels eine essenzielle Rolle für quantitativen Umsatz spielt. Bei der Verwendung von 5% TFA in DCM spielt dieser Prozess dagegen nur eine untergeordnete Rolle und das Gemisch kann nach erfolgter Reaktion ohne besondere Beachtung von Druck und Temperatur evaporiert werden.

Bedingungen C

Zur Erweiterung des Anwendungsbereichs auf säurelabile Edukte wurden ebenfalls Bedingungen für die Entschützung im Basischen entwickelt. Dazu wurde das Edukt in einer Mischung aus Aceton und 0.1 N NaOH_{aq} (1:1, V/V) gelöst und mit fünf Äquivalenten Methylboronsäure versetzt. Aufgrund der bereits beschriebenen Bildung von Boronatsalzen (hier: Natrium-Methylboronat) konnte unter basischen Bedingungen keine Evaporation der Methylboronsäure erreicht werden. Daher wurde die Reaktionslösung nach erfolgter Transesterifizierung vorsichtig mit 0.1 N HCl_{aq} neutralisiert (pH 7). Die Lösung wurde eingengt und das Rohprodukt wurde in reinem Aceton resuspendiert. Das gebildete Natriumchlorid konnte anschließend durch einfache Filtration entfernt werden, nach Einengen des Filtrats wurde das reine Produkt **SH-229** (Eintrag 18) erhalten. Unter der Bedingung, dass die darzustellende Boronsäure in Aceton löslich ist, ließ sich die entwickelte monophasische Transesterifizierung also durch leichte Modifikation problemlos auf säurelabile Substrate wie Boc-geschützte Verbindungen übertragen.

Doppelte Transesterifizierung von B₂pin₂

Da Diborverbindungen in Borylierungsreaktionen meist im Überschuss eingesetzt werden und nach Aufarbeitung oft als Verunreinigungen persistieren, wurde deren Verhalten gegenüber den neu etablierten Entschützungsbedingungen untersucht. Den Erwartungen entsprechend führte die Umsetzung von Bis(pinacolato)dibor unter Bedingungen A zu einer zweifachen Transesterifizierung und zur Bildung des instabilen Intermediates Tetrahydroxydibor, welches im Wässrigen und unter Anwesenheit von Sauerstoff zu Borsäure zerfiel (Schema 35).



Schema 35: Spaltung von B_2pin_2 mit durch doppelte Transesterifizierung mit Methylboronsäure.

Die Transesterifizierung mit Methylboronsäure kann daher ebenfalls die Aufreinigung nach erfolgter Borylierung vereinfachen, da das entsprechende Borylierungsreagenz zur einfach abzutrennenden Borsäure umgesetzt wird. Diese Beobachtung wurde in Abschnitt 3.5.7 erneut aufgegriffen, um den Zugang zu Fmoc- α -Aminoboronsäuren zu erleichtern.

Es konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Methode sowohl auf aromatische als auch auf aliphatische und peptidische Boronsäureester anwendbar ist. Sogar die Entschützung von Pinandiolester war möglich, da sich der entsprechende Methylboronsäure-Pinandiolester ebenfalls als ausreichend flüchtig herausstellte. Auch die Darstellung der bisher unbekannt Bausteine **SH-259** und **SH-260**, bei denen konventionelle Entschützungsmethoden nicht erfolgreich waren, gelang in hohen Ausbeuten. Die kinetischen Betrachtungen (Abbildungen 11 und 14) helfen bei der Wahl des Lösungsmittels, der benötigten Äquivalente an Methylboronsäure und der anschließenden Aufarbeitung. Darüber hinaus wird ersichtlich, dass die Probleme der klassischen biphasischen Transesterifizierungen mithilfe der neuen Entschützungsmethode einfach umgangen werden können. Eine Aufreinigung der Rohprodukte gelang bei geeigneter Reaktionsführung durch simple Evaporation des Nebenprodukts, des Überschusses an Methylboronsäure und des Lösungsmittels. Es musste lediglich ein Lösungsmittelsystem gewählt werden, in welchem sich Edukte und Produkte nicht zersetzen und die Nebenprodukte ausreichend flüchtig sind.

Die Vorteile, die sich aus der neuen Entschützungsmethode ergeben, sind vielfältig. Im Allgemeinen zeichnet sich die monophasische Transesterifizierung durch ihre sehr simple Handhabung und das Fehlen aufwändiger Aufreinigungsschritte aus. Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur ab, Schutzgasatmosphäre und empfindliche Reagenzien wie BCl_3 oder LiAlH_4 sind im Gegensatz zu vielen etablierten Methoden nicht notwendig. Die Aufreinigung erfolgt durch Entfernung aller Nebenprodukte und des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Bei geeigneter Reaktionsführung lassen sich quantitative Ausbeuten erzielen, solange das Produkt selbst nicht flüchtig ist. Die Wahl des Lösungsmittels kann an die Löslichkeit und Reaktivität der Edukte angepasst werden, da drei komplementäre Systeme (Bedingungen A, B und C) zur Verfügung stehen. Die Reaktion war darüber hinaus auch auf größere Ansätze im Gramm-Maßstab anwendbar und eignet sich zur Implementierung in automatisierte Prozesse. Es wird daher erwartet, dass die beschriebene Methode die konventionellen Entschützungsmethoden ersetzen könnte.

3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

Nachdem in Form der monophasischen Transesterifizierung eine vielseitig einsetzbare und milde Methode zur Entschützung von Boronsäure-Estern entwickelt wurde, wurden die Experimente zur Darstellung von Fmoc- α -Aminoboronsäuren erneut aufgegriffen. In vorangegangenen Experimenten (Abschnitt 3.3) wurde bereits festgestellt, dass entsprechende Boronsäure-Ester durch decarboxylierende Borylierung erhalten werden konnten. Problematisch war jedoch unter anderem deren Aufreinigung, insbesondere die Entfernung des Borylierungsreagenzes B_2pin_2 . Darüber hinaus war keine der bisher untersuchten Entschützungsmethoden zur Darstellung der freien Boronsäuren geeignet. Die Erfolge der Transesterifizierung mit Methylboronsäure (Abschnitt 3.4) führten dazu, den Zugang zu Fmoc- α -Aminoboronsäuren erneut zu untersuchen. Dabei war es naheliegend, kommerziell erhältliche, Fmoc-geschützte α -Aminocarbonsäuren als Ausgangsmaterialien einzusetzen, da diese alle proteinogenen Aminosäuren sowie zahlreiche weitere interessante Bausteine abdecken und kostengünstig sind.

3.5.1. Arbeitshypothese

Obwohl die Arbeitsgruppe um BARAN offensichtlich das Potenzial und den immensen Nutzen zur Darstellung peptidischer Boronsäuren erkannte, waren sie nicht in der Lage, ihre Methode auf α -Aminoboronsäure-Fragmente anzuwenden.

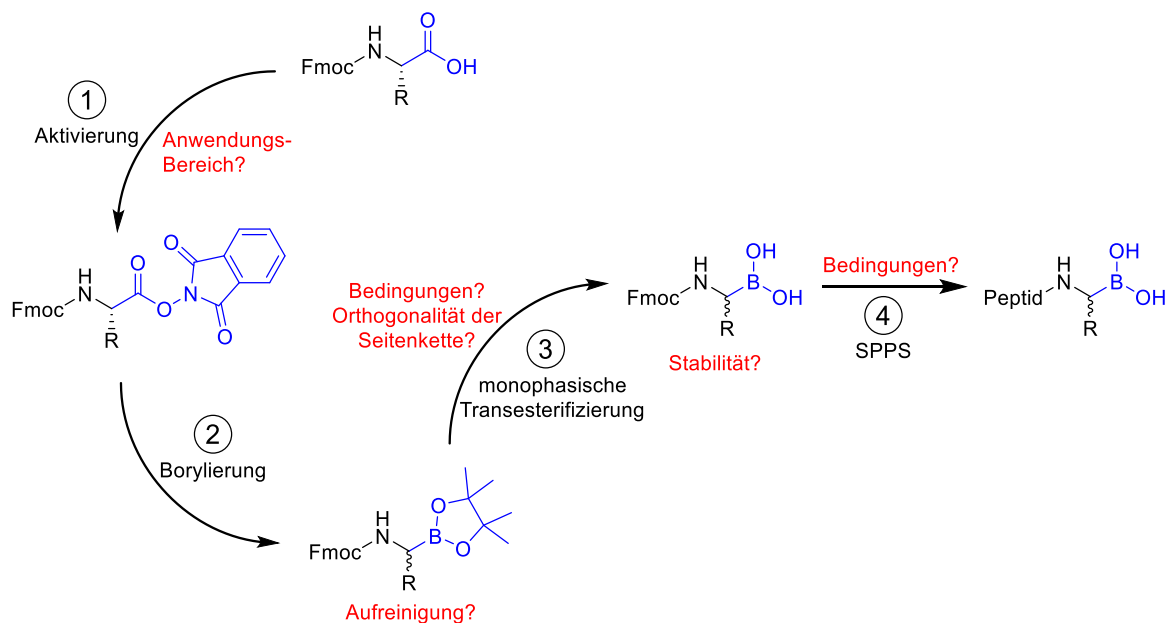


Abbildung 15: geplanter Zugang zu Fmoc- α -Aminoboronsäuren zur Ermöglichung einer diversitätsorientierten Synthese peptidischer Boronsäuren. Die zu optimierenden Schritte sind in roter Schrift dargestellt.

Um den Zugang zu diesen wertvollen Fragmenten zu ermöglichen, war daher unter anderem die Etablierung einer Methode zur Aufreinigung der Pinakolester unter Umgehung chromatographischer Methoden von essenzieller Bedeutung. Der Zugang zu diesen synthetischen Intermediaten würde daher völlig neue Möglichkeiten zur diversitätsorientierten Darstellung peptidischer Boronsäuren bieten. In Abbildung 15 ist die geplante Syntheseroute mit den zu optimierenden Schritten zusammengefasst. Im Folgenden werden die einzelnen Stufen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit und der durchgeführten Optimierungsschritte diskutiert.

3.5.2. Darstellung der *N*-(Acyloxy)phthalimide

Ausgehend von kommerziell verfügbaren Fmoc- α -Aminocarbonsäuren wurden zunächst Redox-aktive *N*-(Acyloxy)phthalimide (NHPI-Ester) durch Aktivierung mit *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) dargestellt.¹⁴⁵ Obwohl NHPI-Ester schon lange bekannt sind,¹⁴⁶ fanden sich in der Literatur bisher nur fünf aktivierte Derivate Fmoc-geschützter α -Aminosäuren (Stand: November 2020). Dabei fiel auf, dass lediglich unpolare Aminosäuren ohne nennenswerte Seitenketten-Reaktivität, explizit Glycin,¹⁴⁷ Leucin,¹⁴⁸ Methionin,¹⁴⁸ Prolin¹⁴⁸ und Valin,¹⁴⁹ zu den entsprechenden NHPI-Estern umgesetzt wurden. Dies ist umso erstaunlicher, da *N*-(Acyloxy)phthalimide aufgrund ihrer besonderen Reaktivität vermehrt in Kreuzkupplungen⁴² und Radikalreaktionen¹⁵⁰⁻¹⁵¹ eingesetzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine Vielzahl Fmoc-geschützter Aktivester dargestellt und auf ihre Stabilität untersucht. In Tabelle 3 sind die dargestellten *N*-(Acyloxy)phthalimide mit den entsprechenden Ausbeuten zusammengefasst.

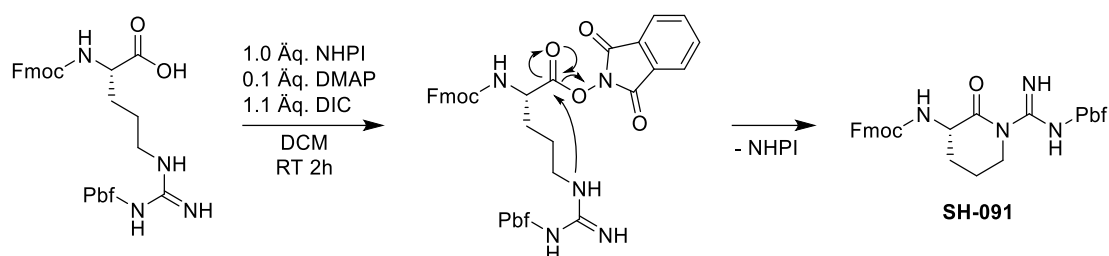
3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

Tabelle 3: Anwendungsbereich der Carbodiimid-Aktivierung zur Darstellung von NHPI-Estern.

<p>SH-085 Fmoc-Gly-O-NHPI 82%</p>	<p>SH-281-BM Fmoc-Ala-O-NHPI 82%</p>	<p>SH-357.2 Fmoc-Val-O-NHPI 91%</p>	<p>SH-088 Fmoc-Leu-O-NHPI 88%</p>
<p>SH-352 Fmoc-Ile-O-NHPI 93%</p>	<p>SH-362 Fmoc-Pro-O-NHPI 91%</p>	<p>SH-361 Fmoc-Met-O-NHPI 83%</p>	<p>SH-083 Fmoc-Phe-O-NHPI 78%</p>
<p>SH-359 Fmoc-Asn(Trt)-O-NHPI 80%</p>	<p>SH-355 Fmoc-Gln(Trt)-O-NHPI 81%</p>	<p>SH-283-BM Fmoc-Asp(tBu)-O-NHPI 90%</p>	<p>SH-360 Fmoc-Glu(tBu)-O-NHPI 61%</p>
<p>SH-353 Fmoc-Ser(tBu)-O-NHPI 94%</p>	<p>SH-363 Fmoc-Thr(tBu)-O-NHPI 97%</p>	<p>SH-093 Fmoc-Orn(Boc)-O-NHPI 83%</p>	<p>SH-084 Fmoc-Lys(Boc)-O-NHPI 84%</p>
<p>SH-433.3 Fmoc-Arg(Boc)₂-O-NHPI 84%</p>	<p>SH-356 Fmoc-Tyr(tBu)-O-NHPI 81%</p>	<p>SH-354 Fmoc-Trp(Boc)-O-NHPI 74%</p>	<p>SH-436 Fmoc-His(Boc)-O-NHPI 84%</p>
<p>SH-351.7 Fmoc-His(Trt)-O-NHPI 42%</p>	<p>SH-457 Fmoc-Cys(Mob)-O-NHPI 85%</p>	<p>SH-281-BM Fmoc-Cys(StBu)-O-NHPI 67%</p>	<p>SH-357.2 Fmoc-Cys(Trt)-O-NHPI 64%</p>

3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen mit *N*-Hydroxyphthalimid verlief im Allgemeinen in hohen Ausbeuten und ergab Produkte, die problemlos an Kieselgel aufgereinigt werden konnten und über Zeiträume von mehreren Monaten bei 2–8°C stabil waren. Einige der untersuchten Verbindungen konnten jedoch nicht in ihre Aktivester überführt werden. Grund dafür war eine intramolekulare Zyklisierung, sobald nukleophile Seitenkettenfunktionalitäten nicht ausreichend maskiert wurden. Dies galt beispielsweise für das häufig in der Festphasensynthese eingesetzte Arginin-Derivat Fmoc-Arg(Pbf)-OH, welches nach Aktivierung zur Bildung des entsprechenden δ -Lactams neigte (Schema 36).



Schema 36: beobachtete δ -Lactambildung bei Aktivierung von Fmoc-Arg(Pbf)-OH.

Analoge Resultate wurden für die Umsetzung der anderen mono-geschützten Arginin-Bausteine Fmoc-Arg(NO₂)-OH, Fmoc-Arg(Tos)-OH und Fmoc-Arg(Mtr)-OH erzielt. Fmoc-Arg(Boc)₂-OH ließ sich dagegen problemlos mit einer Ausbeute von 84% isolieren (**SH-433**, Tabelle 3). Die zweite Schutzgruppe erschwerte wahrscheinlich aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs die Zyklisierung. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass auch Verbindung **SH-433** nicht über einen längeren Zeitraum lagerfähig ist und daher zeitig umgesetzt werden sollte.

Manche getestete Histidin-Derivate (z.B. **SH-351**) stellten sich als instabil gegenüber Kieselgel heraus, was durch die Verwendung von deaktiviertem Kieselgel (SiO₂/H₂O 100:35, m/V) zumindest teilweise vermieden werden konnte. Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Umsetzung von Fmoc-His(Mtt)-OH gemacht und es wurde festgestellt, dass eine Zersetzung des Aktivesters auch bei 2–8°C innerhalb weniger Tage stattfand. Fmoc-His(Boc)-ONHPI (**SH-436**) dagegen konnte in hoher Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung mit unbehandeltem Kieselgel isoliert werden, Zersetzungsprozesse wurden dabei nicht beobachtet.

Die meisten untersuchten α -Aminocarbonsäuren konnten jedoch problemlos in guter Ausbeute und hoher Reinheit zu NHPI-Estern umgesetzt werden (Tabelle 3). Besonders bemerkenswert war dabei, dass durch die Wahl geeigneter Seitenketten-Schutzgruppen alle 20 proteinogenen Aminosäuren als stabile Aktivester erhalten werden konnten.

3.5.3. Decarboxylierende Borylierung der NHPI-Ester

Im nächsten Schritt wurden Experimente zur decarboxylierenden Borylierung der dargestellten Aktivester durchgeführt. Dabei kam zunächst das Standard-Protokoll der BARAN-Gruppe zum Einsatz, wodurch die entsprechenden Pinakolester zunächst als Rohprodukte erhalten wurden.⁴⁰

Durch ¹H-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie der Rohprodukte nach Filtration wurde gezeigt, dass die meisten Verbindungen erfolgreich boryliert werden konnten. Eine Ausnahme stellten die Cystein-Derivate **SH-457**, **SH-431** und **SH-350.2** dar. Nach erfolgter Borylierung ergaben sich hier komplexe Gemische, deren Zusammensetzung nicht abschließend geklärt werden konnte. Bei Verwendung von drei Äquivalenten B₂pin₂ wurden mehrfach borylierte Produkte mit fehlender Seitenkette identifiziert, die gewünschten Produkte konnten dagegen nicht gefunden werden. Eine Reduktion des B₂pin₂-Überschusses auf 1.5 Äquivalente führte zur Bildung der freien Carbonsäure als Hauptprodukt. Bei Verkürzung der Reaktionszeit auf 30 Minuten anstelle von zwei Stunden wurde Aktivester identifiziert, jedoch kein gewünschtes Produkt. Ansätze zur *in-situ*-Borylierung lieferten ebenfalls keine Ergebnisse, sodass davon ausgegangen wurde, dass die radikalischen Reaktionsbedingungen für Cystein-Derivate ungeeignet waren. Eine alternative Möglichkeit zur Darstellung von *boro*-Cystein wäre die nachträgliche Einführung des Schwefel-Atoms nach erfolgter Borylierung, um diese Inkompatibilität des Schwefelatoms zur Radikalreaktion zu umgehen. So wäre die Borylierung von β-Chloralanin mit anschließender nukleophiler Substitution plausibel. Dies wurde jedoch nicht näher untersucht. Eine alternative Möglichkeit zur Darstellung von *boro*-Cystein wäre mittels Kupfer(I)-katalysierter asymmetrischer Borylierung, welche für PMB-geschütztes Cystein bereits literaturbekannt ist. GIBSON *et al.* beschrieben dabei jedoch ebenfalls die Instabilität des Bausteins.¹⁵²

Da die 2018 von der Gruppe um BARAN publizierte Variante der Kupfer-katalysierten decarboxylierenden Borylierung⁴³ wesentlich sparsamer und einfacher in Handhabung und Durchführung ist, wurde untersucht, ob sich die Methode auch auf die gewünschten Bausteine übertragen ließe. Dabei wurden bei der Umsetzung von Fmoc-Gly-ONHPI (**SH-085**) und Fmoc-Ala-ONHPI (**SH-281-BM**) jedoch nur Spuren der gewünschten Produkte identifiziert. Auch WANG *et al.* berichteten, dass die Methode ungeeignet zur effizienten Darstellung von α-Aminoboronsäureestern sei, da ein Boc-geschütztes Prolin-Derivat mit weniger als 20% Ausbeute erhalten wurde.⁴³ Weitere Versuche der Kupfer-katalysierten decarboxylierenden Borylierung zur Darstellung von α-Aminoboronaten wurden daher nicht unternommen.

3.5.4. Experimente zur Entfernung von Bis(pinacolato)dibor

Aufgrund der bereits in Abschnitt 3.3 diskutierten Instabilität der α -Aminoboronsäure-Pinakolester wurde die Aufreinigung unter Umgehung chromatographischer Methoden optimiert. Eigenschaften und Reaktivität von Diborverbindungen wurden bereits in der Literatur diskutiert.¹⁵³⁻¹⁵⁴ Im Folgenden werden einige Experimente zur Entfernung dieser an sich nützlichen, aber nach Borylierungen oft persistierenden Verbindungsklasse unter Umgehung chromatographischer Methoden diskutiert. Die Umsetzung von B_2pin_2 durch zweifache monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure wurde bereits in Abschnitt 3.4.5 beschrieben. Diese ist jedoch nicht geeignet, um die gewünschten Intermediate aufzureinigen, da auch diese dabei geschützt werden. Eine vollständige Charakterisierung und Analytik der Pinakolester wäre damit nicht möglich.

Abtrennung anhand physikalischer Eigenschaften

B_2pin_2 kann zwar destillativ abgetrennt werden, dazu sind jedoch relativ harsche Bedingungen notwendig (Literatur: 0.1 Torr, 120°C).¹⁵⁵ Dieses Vorgehen wird daher hauptsächlich für die Aufreinigung aromatischer Bausteine eingesetzt. Beim Versuch der Anwendung auf die vergleichsweise labilen α -Aminoboronsäure-Ester wurden Zersetzungsprozesse beobachtet, sodass eine Abtrennung mittels Destillation nicht infrage kam. Dies zeigte beispielsweise ein Versuch der Aufreinigung von Fmoc-Leu-Bpin (**SH-407**), bei welchem B_2pin_2 zwar durch Vakuumdestillation entfernt werden konnte, das gewünschte Produkt sich aber zersetzte.

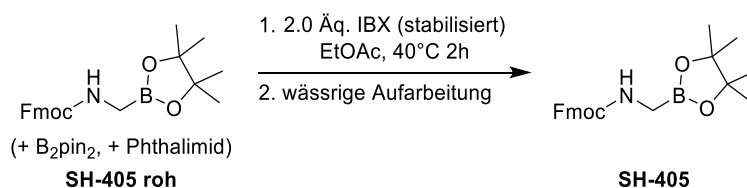
In Abhängigkeit der Polarität lassen sich Experimente zur Extraktion oder Umkristallisation durchführen. Leider stellte sich dabei heraus, dass sich Polarität und Lösungsverhalten der geschützten Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester denen von B_2pin_2 sehr ähnlich sind. Eine Abtrennung von B_2pin_2 durch Flüssig-Flüssig-Extraktion oder Umkristallisation war daher nicht erfolgreich. Aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede kamen auch Triturationen nicht infrage.

Diborverbindungen können mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) umgesetzt werden.¹⁵⁶ Aufgrund der hohen Tendenz zur Ausbildung stabiler B-F-Bindungen kommt es zur quantitativen Anlagerung des Fluorid-Ions und zur Bildung eines organischen Salzes. Dieses war im Gegensatz zum ungeladenen B_2pin_2 weder in *n*-Hexan noch in Diethylether löslich. Es stellte sich jedoch heraus, dass die gewünschten Fmoc- α -Aminoboronsäureester nicht ausreichend stabil unter den gewählten Reaktionsbedingungen waren. NMR-Experimente bestätigten die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von Fmoc-Gly-Bpin (**SH-290**), daher war die Entfernung von B_2pin_2 durch Umsetzung mit TBAF nicht erfolversprechend.¹⁵⁷

Oxidative Spaltung durch 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)

In der Literatur finden sich Beispiele für IBX-vermittelte Oxidationen in Anwesenheit aromatischer Pinakolester. So ließen sich beispielsweise sekundäre Alkohole ohne gleichzeitige oxidative Spaltung der C–B-Bindung in Ketone überführen.¹⁵⁵ Darüber hinaus wurde die Stabilität aromatischer Trifluorborate gegenüber Oxidationsmitteln wie IBX in der Literatur beschrieben.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹ Das Reagenz IBX ist nur durch Zusatz von Stabilisatoren wie Benzoesäure und *iso*-Phthalsäure lagerfähig, da es sich explosionsartig zersetzen kann.¹⁶⁰ Darüber hinaus ist es in fast jedem organischen Lösungsmittel (mit Ausnahme von DMSO) unlöslich. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass IBX-Oxidationen auch in Suspensionen in guten Ausbeuten verlaufen.¹⁶¹

Diese Erkenntnisse gaben Anlass zu weiteren Untersuchungen zur Aufreinigung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Ester. Dabei wurde überraschenderweise festgestellt, dass B₂pin₂ mit IBX bei 40°C in Ethylacetat oxidiert wurde, während keine Zersetzung der Modellverbindung Fmoc-Gly-Bpin (**SH-405**) auftrat. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und die organische Phase wurde dreimal mit einer wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung (w = 10%) gewaschen. In der wässrigen Phase wurden die Verunreinigungen Phthalimid, Borsäurepinakolester sowie IBX-Derivate und deren Stabilisatoren identifiziert. Nach Trocknen der organischen Phase konnte der gewünschte Fmoc- α -Aminoboronsäure-Ester erhalten werden. So ließ sich **SH-405** als Rohprodukt mit einem Überschuss an IBX und anschließender wässriger Aufarbeitung vollständig von den Verunreinigungen B₂pin₂ und Phthalimid befreien (Schema 37). Kürzere Reaktionszeiten und niedrigere Temperaturen führten jeweils zu unvollständigem Umsatz.



Schema 37: Etablierung einer Methode zur Aufreinigung der Fmoc- α -Aminoboronsäureester.

Ein plausibler Mechanismus der oxidativen Spaltung von B₂pin₂ durch IBX ist in Abbildung 16 dargestellt. Dabei kommt es zunächst zum nukleophilen Angriff der hypervalenten Iodverbindung auf eines der beiden Boratome, welches dadurch in einen sp³-hybridisierten Zustand übergeht (Schritt 1). Dies destabilisiert die B–B-Bindung, es kommt zur Insertion des Sauerstoffatoms (Schritt 2). Das entstehende *bis*-Boryloxid O(Bpin)₂ ist vermutlich instabil genug, um bei wässriger Aufarbeitung vollständig zu zwei Äquivalenten Borsäure-Pinakolester hydrolysiert zu werden (Schritt 3).

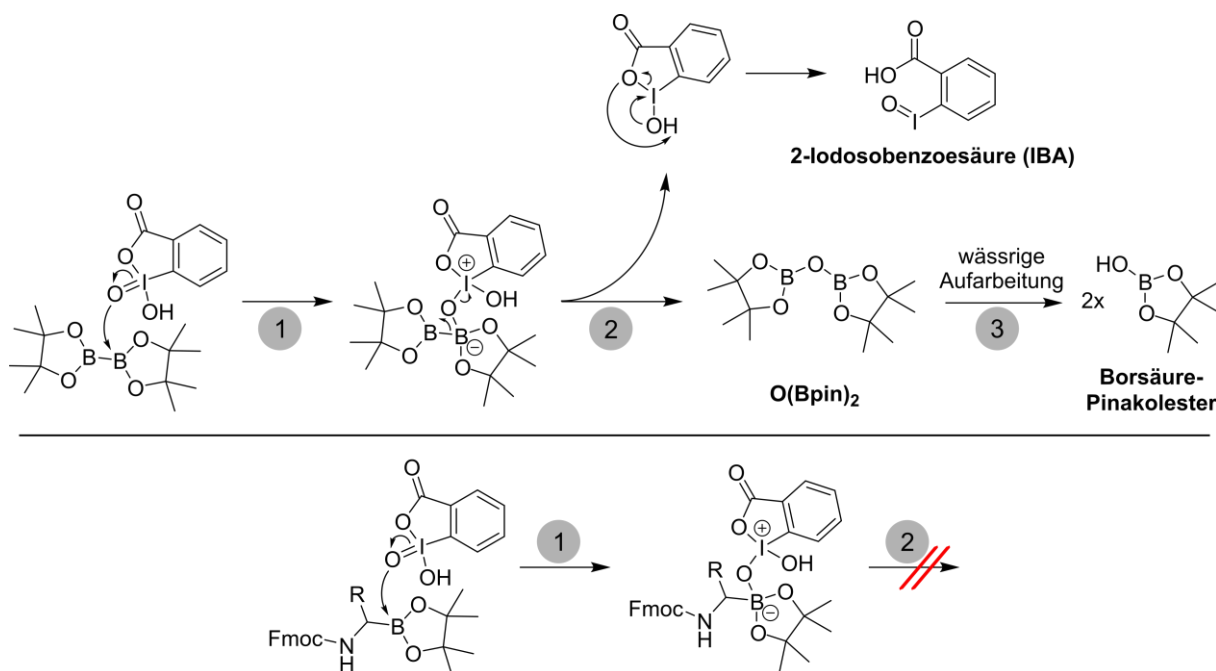


Abbildung 16: Oben: postulierter Mechanismus der IBX-vermittelten oxidativen Spaltung von B_2pin_2 . Unten: plausible Erklärung für die Stabilität von α -Aminoboronsäure-Estern gegenüber IBX.

Alternative Mechanismen, die beispielsweise einer Ein-Elektronen-Übertragung (engl. *single electron transfer*, SET) folgen, können nicht ausgeschlossen werden, da IBX zur Aufnahme einzelner Elektronen in Radikalreaktionen fähig ist.¹⁶² Der dargestellte Mechanismus bietet aber eine Erklärung, weshalb die Kohlenstoff-Bor-Bindung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester intakt bleibt. Während Schritt 1 des Mechanismus noch auf Fmoc- α -Aminoboronsäure-Ester übertragbar ist, erscheint Schritt 2, die Insertion des Sauerstoffatoms in die zu spaltende Bindung, aufgrund der Nukleophilie des Kohlenstoffatoms unplausibel. Während bindende Elektronen des Sauerstoffatoms mit dem leeren p-Orbital eines Boratoms überlappen können, ist das Kohlenstoffatom bereits sp^3 -hybridisiert und vergleichsweise elektronenreich. Eine Insertion des Sauerstoffatoms in Analogie zur Umsetzung mit B_2pin_2 ist daher unwahrscheinlich.

Die beschriebene Methode zur Aufreinigung macht sich also die unterschiedlichen Bindungsstabilitäten bzw. die Oxidationsempfindlichkeiten zunutze und setzt B_2pin_2 zu leicht abtrennbaren Borsäure-Derivaten um. Durch die anschließende wässrige Aufarbeitung ließ sich außerdem das bei der Borylierung anfallende Phthalimid entfernen, da sich dieses aufgrund seiner NH-Azidität unter basischen Bedingungen bevorzugt in der wässrigen Phase anreichert. Es wurde also eine Methode entwickelt, mit welcher die beiden prominenten Verunreinigungen B_2pin_2 und Phthalimid unter Umgehung chromatographischer Methoden aus den Borylierungsprodukten entfernt werden konnten.

3.5.5. Anwendungsbereich der Borylierung und IBX-Aufarbeitung

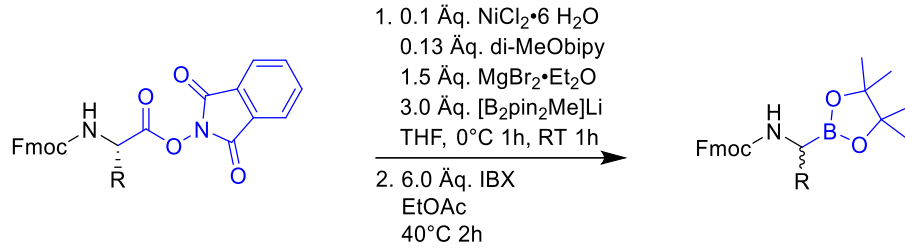
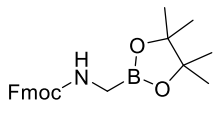
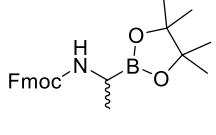
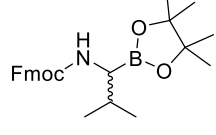
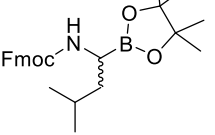
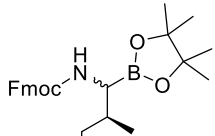
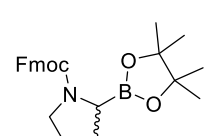
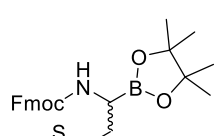
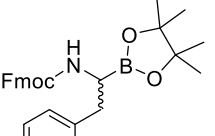
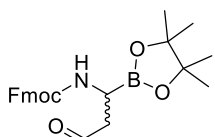
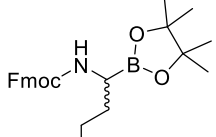
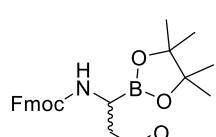
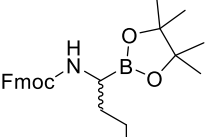
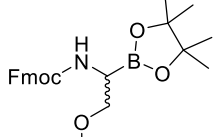
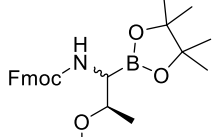
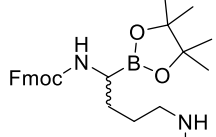
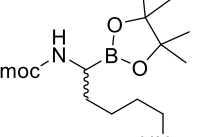
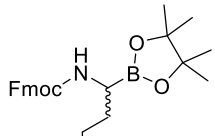
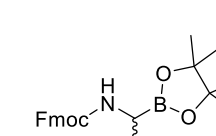
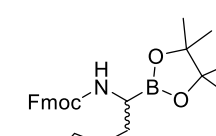
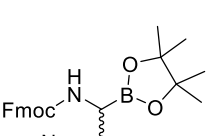
Die in Abschnitt 3.5.4 beschriebene Methode zur Entfernung von B₂pin₂ durch oxidative Spaltung mit IBX wurde auf die Rohprodukte der Borylierung nach Filtration angewandt. Dabei wurde festgestellt, dass die meisten dargestellten Rohprodukte mithilfe des optimierten Aufarbeitungsprotokolls aufgereinigt werden konnten, sodass eine akkurate Charakterisierung der Verbindungen möglich war. Tabelle 4 fasst die dargestellten Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester mit den jeweiligen Ausbeuten nach IBX-Aufarbeitung zusammen.

Die Stabilität der Bausteine gegenüber dem Oxidationsmittel IBX war unerwartet hoch. Bei der Umsetzung der meisten Bausteine wurde keine Beeinträchtigung der Seitenkette oder des Pinakolesters beobachtet. Die Ausnahme war dabei das Methionin-Derivat **SH-409.2**. Nach Aufarbeitung mit IBX wurde das korrespondierende Sulfoxid als Hauptprodukt identifiziert. Die Oxidationsempfindlichkeit von Thioethern in IBX-Oxidationen ist literaturbekannt.¹⁶³ Da ein komplexes Gemisch aus mehreren Produkten vorlag, wurden Ansätze zur nachträglichen Reduktion des Sulfoxids nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurden, basierend auf der beschriebenen doppelten Transesterifizierung mit Methylboronsäure (Abschnitt 3.4.5), alternative Konzepte zur Entfernung von B₂pin₂ untersucht, die auch bei der Darstellung der anderen Bausteine Anwendung fanden und als komplementär zur Aufarbeitung mit IBX betrachtet werden können (Abschnitt 3.5.7).

Mithilfe des optimierten Protokolls konnten synthetische Äquivalente aller proteinogener Aminosäuren mit Ausnahme von Cystein (vgl. Abschnitt 3.5.3) in guter Ausbeute aktiviert und boryliert werden.

3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

Tabelle 4: Anwendungsbereich der decarboxylierenden Borylierung und IBX-Aufarbeitung.

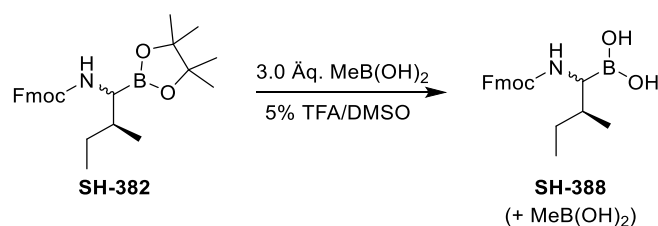
			
 SH-405 Fmoc-Gly-Bpin 46%	 SH-399 Fmoc-Ala-Bpin 58%	 SH-417 Fmoc-Val-Bpin 66%	 SH-407 Fmoc-Leu-Bpin 70%
 SH-406 Fmoc-Ile-Bpin 52%	 SH-412 Fmoc-Pro-Bpin 61%	 SH-409.2 Fmoc-Met-Bpin roh	 SH-411 Fmoc-Phe-Bpin 46%
 SH-400 Fmoc-Asn(Trt)-Bpin 38%	 SH-403 Fmoc-Gln(Trt)-Bpin 43%	 SH-401 Fmoc-Asp(tBu)-Bpin 52%	 SH-404 Fmoc-Glu(tBu)-Bpin 64%
 SH-413 Fmoc-Ser(tBu)-Bpin 54%	 SH-414 Fmoc-Thr(tBu)-Bpin 64%	 SH-410.2 Fmoc-Orn(Boc)-Bpin 45%	 SH-408.2 Fmoc-Lys(Boc)-Bpin 51%
 SH-434 Fmoc-Arg(Boc) ₂ -Bpin 47%	 SH-416 Fmoc-Tyr(tBu)-Bpin 56%	 SH-415 Fmoc-Trp(Boc)-Bpin 34%	 SH-437.4 Fmoc-His(Boc)-Bpin 48%

3.5.6. Optimierung der monophasischen Transesterifizierung

Nachdem die Borylierung der gewünschten Bausteine mit anschließender Aufreinigung erfolgreich optimiert werden konnte, sollten im nächsten Schritt geeignete Bedingungen zur Entschützung der Pinakolester evaluiert werden. Besonders im Hinblick darauf, dass die bisher durchgeführten Transesterifizierungen vor allem unter sauren Bedingungen quantitativ abliefen, viele Bausteine aber säurelabile Schutzgruppen trugen, waren erneute Untersuchungen zur Entschützung mit Methylboronsäure notwendig. Darüber hinaus war es erstrebenswert, die daran anschließenden Aufreinigungsschritte zu minimieren, um die als instabil vermuteten Fmoc- α -Aminoboronsäure-Fragmente besser handhaben zu können.

Zunächst wurde davon ausgegangen, dass die gewünschten Bausteine nur in gelöster Form ausreichend stabil zum Einsatz in der Festphasensynthese seien. Umlagerungs- und Zersetzungsreaktionen wurden erwartet, da bekannt war, dass Nebenreaktionen wie Autoxidationen oder Deborylierungen bevorzugt über Boronsäureanhydride ablaufen.^{23, 164} Auch DENNIS HALL beschrieb in seinem Buch, dass Boronsäuren in wässrigen Lösungen wesentlich stabiler seien als getrocknete Produkte.¹⁶ Daher wurden zunächst Reaktionssysteme mit nichtflüchtigen Lösungsmitteln (DMSO, DMF, NMP) untersucht, um die freien Boronsäuren während der Evaporation von Methylboronsäure und deren Pinakolester in Lösung halten zu können.

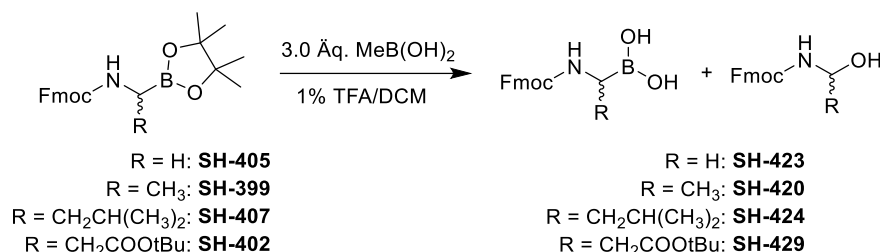
Die Entschützung von Fmoc-Ile-Bpin (**SH-382**) in 5% TFA/DMSO verlief zwar mit hohem Umsatz (keine Pinakolsignale im ¹H-NMR), unter diesen Bedingungen war es jedoch nicht möglich, den Überschuss an Methylboronsäure durch Evaporation zu entfernen (Schema 38). Vermutlich kam es zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Lösungsmittel und Methylboronsäure, die die Flüchtigkeit des Reagenzes verringerten.



Schema 38: Transesterifizierung von Fmoc-Ile-Bpin (**SH-382**) unter Verwendung eines hochsiedenden Lösungsmittelsystems.

Ähnliche Resultate wurden mit NMP oder DMF als Lösungsmittel erzielt. Da es für zufriedenstellende Ausbeuten während der Festphasensynthese essenziell war, dass Methylboronsäure vollständig aus dem Reaktionssystem entfernt wird, wurden die Ansätze zur Transesterifizierung in nichtflüchtigen Lösungsmitteln nicht weiterverfolgt.

Die Verwendung von 1% TFA in Dichlormethan und drei Äquivalenten Methylboronsäure führten zwar zur annähernd vollständigen Entschützung der Pinakolester. Dies konnte durch Experimente mit Fmoc-Ala-Bpin (**SH-399**), Fmoc-Gly-Bpin (**SH-405**), Fmoc-Leu-Bpin (**SH-424**) und Fmoc-Asp(tBu)-Bpin (**SH-402**) gezeigt werden. Als Nebenprodukte wurden jedoch die korrespondierenden Alkohole identifiziert (Schema 39).



Schema 39: Monophasische Transesterifizierung ausgewählter Pinakolester mit 1% TFA in DCM.

Daher wurde vermutet, dass entweder Trifluoressigsäure oder die Evaporation der flüchtigen Bestandteile bei 40°C über einen längeren Zeitraum Zersetzungsreaktionen verursachten. Die Verwendung höherer Anteile an TFA führte zur vermehrten Bildung des *N*-Acylhalbaminals, was den Verdacht erhärtete. In weiteren Versuchen wurde daher auf die Verwendung von TFA verzichtet.

Bedingungen A

In Anlehnung an die in Abschnitt 3.4.5 beschriebene Transesterifizierung in einem System aus verdünnter Salzsäure und Acetonitril wurde die Entschützung der Aminosäure-Pinakolester unter diesen Bedingungen näher untersucht. Unter Verwendung von fünf Äquivalenten MeB(OH)₂, einer Reaktionszeit von zwei Stunden und einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und 0.1 N HCl_{aq} (Bedingungen A) konnte für 10 der 20 getesteten Verbindungen vollständiger Umsatz bei gleichzeitiger Evaporation aller Nebenprodukte erzielt werden. Gleichzeitig erlaubte das Lösungsmittelsystem eine direkte Gefriertrocknung nach erfolgter Transesterifizierung, sodass diese Entschützungsbedingungen den bisher publizierten überlegen sind.¹

Bedingungen B

Für Verbindungen mit säurelabiler Schutzgruppe wurde unter Verwendung der Bedingungen A eine partielle Hydrolyse der Schutzgruppen festgestellt. Dies ließ sich jedoch leicht durch Erhöhung des Methylboronsäure-Überschusses sowie Verringerung des Anteils an verdünnter Salzsäure (MeCN/0.1 N HCl_{aq} 9:1, V/V) vermeiden (Bedingungen B), wodurch die Transesterifizierung für sieben weitere Bausteine in hoher Ausbeute und Reinheit durchgeführt werden konnte.

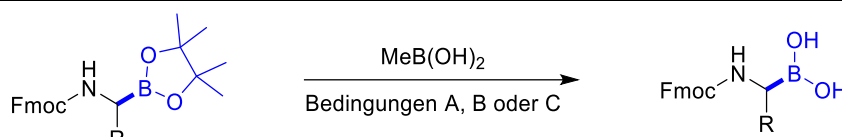
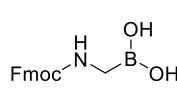
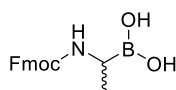
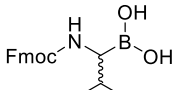
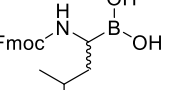
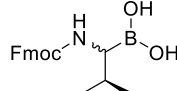
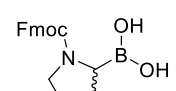
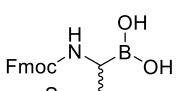
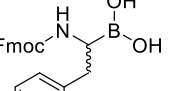
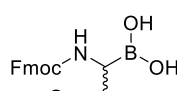
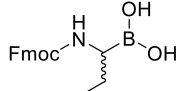
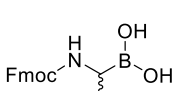
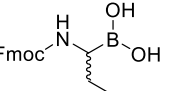
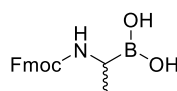
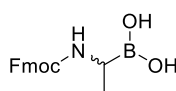
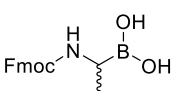
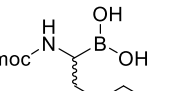
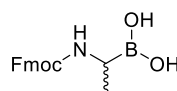
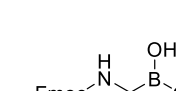
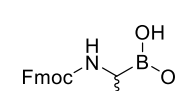
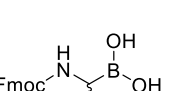
Bedingungen C

Die Verbindungen Fmoc-Thr(tBu)-Bpin (**SH-414**), Fmoc-Arg(Boc)₂-Bpin (**SH-434**) und Fmoc-His(Boc)-Bpin (**SH-437.4**) zeichneten sich durch eine besondere Säurelabilität aus. Auch unter den milden Bedingungen B (pH ~ 2) und bei mehrmaliger Wiederholung konnten fast ausschließlich Produkte mit entschützter Seitenkette isoliert werden. Es wurde daher vermutet, dass es spätestens beim Gefriertrocknungsprozess zu einer kritischen Anreicherung der Säure und damit zu einer Hydrolyse der Schutzgruppen kam. Zur Umgehung dieser Problematik wurde die Entschützung unter gepufferten Bedingungen entwickelt. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die Transesterifizierung mit Methylboronsäure auch in einem 1:1-Gemisch aus Acetonitril und Phosphatpuffer pH 7.0 in hohen Ausbeuten verlief. Um die dabei entstehenden Salze zu entfernen, wurden alle flüchtigen Bestandteile evaporiert und der Rückstand in destilliertem Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum getrocknet, um die gewünschten Produkte Fmoc-Thr(tBu)-B(OH)₂ (**SH-461.3**), Fmoc-Arg(Boc)₂-B(OH)₂ (**SH-467.5**) und Fmoc-His(Boc)-B(OH)₂ (**SH-486.4**) in zufriedenstellender Ausbeute und hoher Reinheit zu erhalten.

Durch die Entwicklung dreier verschiedener komplementärer Reaktionsbedingungen konnten alle 20 untersuchten α -Aminoboronsäure-Ester entschützt werden, um die bisher unbekannt, aber wertvollen Fmoc- α -Aminoboronsäuren zu erhalten. Tabelle 5 fasst die dargestellten Fmoc- α -Aminoboronsäuren mit ihren Ausbeuten und den jeweils verwendeten Reaktionsbedingungen zusammen.

3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

Tabelle 5: Anwendungsbereich der monophasischen Transesterifizierung zur Darstellung von Fmoc- α -Aminoboronsäuren.

			
 SH-452^a Fmoc-Gly-B(OH) ₂ 94%	 SH-420.2^a Fmoc-Ala-B(OH) ₂ 94%	 SH-444.2^a Fmoc-Val-B(OH) ₂ 96%	 SH-447^a Fmoc-Leu-B(OH) ₂ 91%
 SH-453^a Fmoc-Ile-B(OH) ₂ 93%	 SH-462^a Fmoc-Pro-B(OH) ₂ 97%	 SH-474^a Fmoc-Met-B(OH) ₂ 37%, 2 Stufen	 SH-439^a Fmoc-Phe-B(OH) ₂ 91%
 SH-460^a Fmoc-Asn(Trt)-B(OH) ₂ 84%	 SH-450^a Fmoc-Gln(Trt)-B(OH) ₂ 95%	 SH-473^b Fmoc-Asp(tBu)-B(OH) ₂ 95%	 SH-451^b Fmoc-Glu(tBu)-B(OH) ₂ 91%
 SH-465^b Fmoc-Ser(tBu)-B(OH) ₂ 95%	 SH-461.3^c Fmoc-Thr(tBu)-B(OH) ₂ 74%	 SH-472^b Fmoc-Orn(Boc)-B(OH) ₂ 93%	 SH-458^b Fmoc-Lys(Boc)-B(OH) ₂ 95%
 SH-467.5^c Fmoc-Arg(Boc) ₂ -B(OH) ₂ 57%	 SH-459^b Fmoc-Tyr(tBu)-B(OH) ₂ 99%	 SH-466^b Fmoc-Trp(Boc)-B(OH) ₂ 91%	 SH-486.4^c Fmoc-His(Boc)-B(OH) ₂ 48%

^a 5.0 Äq. MeB(OH)₂, MeCN/0.1 N HCl_{aq} (1:1, V/V), RT 2h; ^b 10.0 Äq. MeB(OH)₂, MeCN/0.1 N HCl_{aq} (9:1, V/V), RT 2h; ^c 10.0 Äq. MeB(OH)₂, MeCN/Phosphatpuffer pH 7.0 (1:1, V/V), RT 2h.

3.5.7. Experimente zur simultanen Entschützung und Aufreinigung

Basierend auf den Resultaten zur doppelten Transesterifizierung von B_2pin_2 (vgl. Abschnitt 3.4.5) wurde eine verkürzte Route zur Darstellung der Fmoc- α -Aminoboronsäuren entwickelt. Die Idee dazu ergab sich aus der Instabilität von Fmoc-Met-Bpin (**SH-409.2**) gegenüber IBX, die eine Umgehung der Aufarbeitung notwendig machte.

Nach erfolgter decarboxylierender Borylierung wurde das Rohprodukt durch eine dünne Schicht aus Kieselgur und Kieselgel filtriert. Die organische Phase konnte durch Waschen mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung ($w = 10\%$) vom Nebenprodukt Phthalimid befreit werden, sodass lediglich das gewünschte Produkt sowie der Überschuss an B_2pin_2 in der organischen Phase verblieben. Nach Evaporation des Lösungsmittels konnte das entstandene Rohprodukt durch monophasische Transesterifizierung unter den bereits beschriebenen Bedingungen A, B oder C vollständig von Pinakolestern befreit werden. Ein größerer Überschuss an Methylboronsäure (~ 15 Äquivalente) wurde eingesetzt, um die vollständige Transesterifizierung der Fmoc-geschützten Verbindung sowie des Borylierungsreagenzes zu gewährleisten. Nach Evaporation aller flüchtigen Bestandteile wurde so ein Gemisch aus gewünschtem Produkt und Borsäure erhalten. Letztere konnte leicht durch Zugabe von Methanol in das flüchtige Trimethylborat überführt und durch erneute Evaporation entfernt werden. Die so erhaltenen Produkte konnten direkt zur Festphasensynthese eingesetzt werden. Die zur Darstellung von Fmoc-Met-B(OH)₂ (**SH-474**) entwickelte Syntheseroute wird in Abgrenzung zur zuvor beschriebenen als Route 2 bezeichnet.

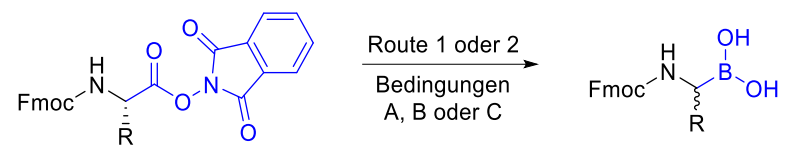
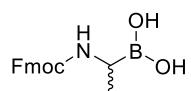
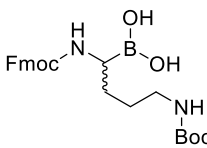
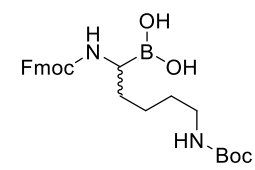
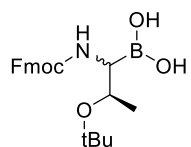
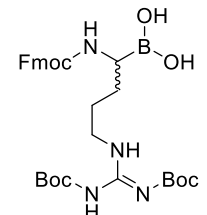
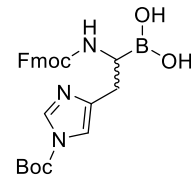
Route 2 zeichnet sich gegenüber Route 1 dadurch aus, dass sie schneller und wesentlich kostengünstiger ist, da die IBX-Aufarbeitung entfällt. Die simultane Entschützung von B_2pin_2 und α -Aminoboronsäure-Ester konnten unter Standardbedingungen über Nacht ablaufen, weitere Extraktionsschritte waren dabei nicht notwendig. Route 1 bietet dagegen den Vorteil, dass eine vollständige Charakterisierung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester sowie die Bestimmung der Ausbeute nach Borylierung möglich sind. Die beiden Routen sind in Abbildung 17 schematisch gegenübergestellt.



Abbildung 17: Prozessoptimierung zur Darstellung von Fmoc- α -Aminoboronsäuren. **Route 1:** IBX-Aufarbeitung zur Bestimmung von Ausbeute und Analytik. **Route 2:** Effizientere Darstellung der Bausteine durch simultane Transesterifizierung. Modifiziert nach HINKES *et al.*²

Zum besseren Vergleich beider Routen wurde eine Auswahl an Fragmenten erneut dargestellt, diesmal unter Befolgung von Route 2. Dabei stellte sich heraus, dass beide Syntheserouten ähnliche Gesamtausbeuten ergaben (s. Tabelle 6). Die beiden entwickelten Routen sind daher als komplementär zu betrachten. Während Route 1 sich zur Darstellung unbekannter Bausteine im kleineren Maßstab eignet, ist Route 2 zur Synthese größerer Mengen bekannter Bausteine vorteilhaft.

Tabelle 6: Vergleich der Ausbeuten ausgewählter Bausteine bei Synthese über Route 1 oder Route 2.

		
 <p>SH-420.2 Fmoc-Ala-B(OH)₂ Route 1: 55% Route 2: 53%</p>	 <p>SH-472 Fmoc-Orn(Boc)-B(OH)₂ Route 1: 42% Route 2: 39%</p>	 <p>SH-458 Fmoc-Lys(Boc)-B(OH)₂ Route 1: 48% Route 2: 36%</p>
 <p>SH-461.3 Fmoc-Thr(tBu)-B(OH)₂ Route 1: 47% Route 2: 55%</p>	 <p>SH-467.5 Fmoc-Arg(Boc)₂-B(OH)₂ Route 1: 27% Route 2: 23%</p>	 <p>SH-486.4 Fmoc-His(Boc)-B(OH)₂ Route 1: 23% Route 2: 30%</p>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden damit Boronsäure-Analoga aller proteinogener Aminosäuren mit Ausnahme von Cystein dargestellt. Diese waren bisher unbekannt und stellen wertvolle Intermediate zur diversitätsorientierten Festphasensynthese peptidischer Boronsäuren dar.

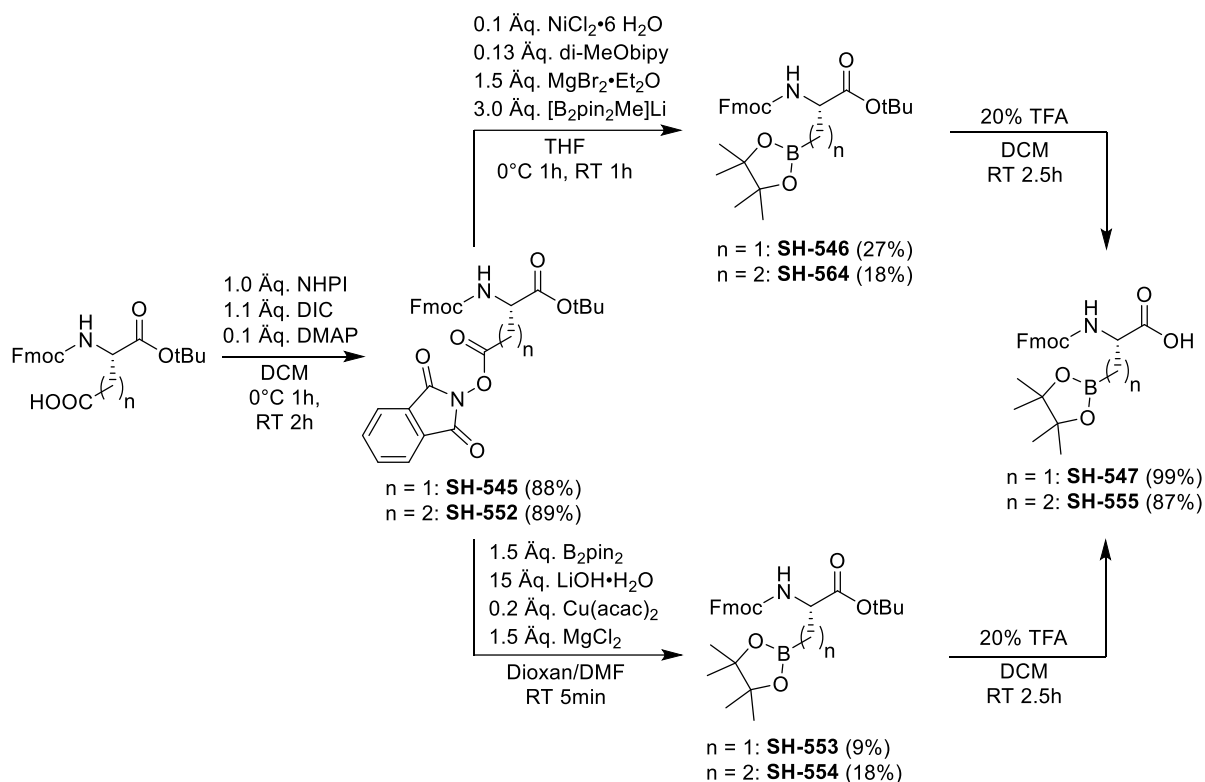
3.5.8. Fragmente mit Boronsäuregruppe in der Seitenkette

Zur Ergänzung der Ergebnisse zur Darstellung von α -Aminoboronsäuren wurde die Anwendbarkeit der Syntheseroute auf Fragmente mit Boronsäure-Funktionalität in der Seitenkette untersucht. In der Literatur finden sich bereits Beispiele für nicht-natürliche Aminosäuren mit Boronsäuregruppe in der Seitenkette; vor allem 2-Amino-3-boronopropionsäure (Abp)^{120, 165} und deren Homolog¹⁶⁶ sind zu nennen. Dabei sollte jedoch erwähnt werden, dass bei diesen entweder orthogonale Schutzgruppen fehlten, die nachträglich in Anwesenheit einer Boronsäure nur schwer einzuführen waren, oder keine Verwendung der Bausteine beschrieben wurde. Im Arbeitskreis von YUDIN wurden Ansätze zur Umpolung des *N*-Terminus durch die Einführung von β -Aminoboronsäuren beschrieben.⁶¹ Darüber hinaus wurden Ansätze zur nachträglichen Einführung von Boronsäuregruppen veröffentlicht. Durch Hydroborierung von Dehydroalanin in Peptidsequenzen wurde Fmoc-Abp(pin)-OH dargestellt,

3.5. Synthese Fmoc-geschützter Aminoboronsäure-Fragmente

dies verlief jedoch Kupfer-(I)-katalysiert (*Glovebox*-Chemie) und als Racemat.¹⁶⁵ Es wurde erwartet, dass die etablierte Syntheseroute ebenfalls den Zugang zu interessanten ω -Borono- α -Aminosäuren ermöglichen sollte.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Asparaginsäure- und Glutaminsäure-Derivaten konnten die entsprechenden Bor-Analoga in Anlehnung an die bereits etablierte Syntheseroute erhalten werden (Schema 40).



Schema 40: Syntheseroute zur Darstellung von Derivaten mit Boronsäuregruppe in der Seitenkette.

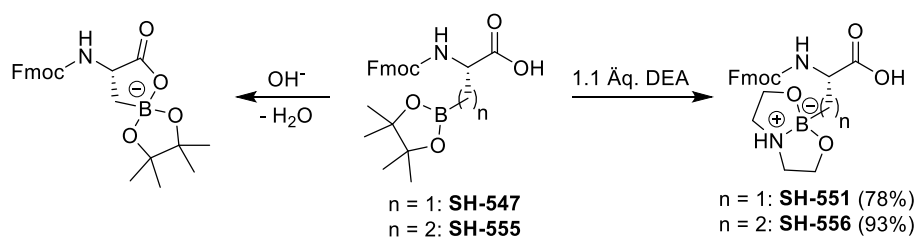
Die gewünschten Bausteine ließen sich problemlos in drei Stufen durch decarboxylierende Borylierung darstellen. Während die Aktivester-Synthese in hohen Ausbeuten verlief, ergab die Nickel-katalysierte decarboxylierende Borylierung jedoch wenig zufriedenstellende Ausbeuten, weshalb zur Darstellung der Pinakolester erneut die Kupfer-katalysierte Methode untersucht wurde.⁴³ Gleichzeitig ist die Kupfervariante wesentlich kostengünstiger und einfacher in der Handhabung. Die beiden Pinakolester **SH-553** und **SH-554** konnten jedoch auch hier nur in niedriger Ausbeute dargestellt werden, wobei die Nickel-Katalyse zur Darstellung des kürzeren Bausteins der Kupfer-Katalyse überlegen war.

Die Verbindungen zeigten aber eine hohe Stabilität gegenüber Kieselgel und ließen sich daher chromatographisch aufreinigen, sodass B₂pin₂ ohne weitere Aufarbeitungsschritte entfernt werden konnte. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erwartungen zur vergleichsweise höheren Stabilität von β - und γ -Aminoboronsäuren gegenüber α -Aminoboronsäuren.

Zersetzungsreaktionen wie die Protodeborylierung (vgl. Abschnitt 1.3.4) werden vor allem bei α -Aminoboronsäuren beobachtet. Die anschließende saure Hydrolyse der *tert*-Butyl-Ester verlief dagegen in sehr hohen Ausbeuten und ergab die gewünschten Bausteine in hoher Reinheit ohne weitere Aufarbeitungsschritte.

Bei der NMR-spektroskopischen Analyse der beiden Bausteine fielen Diskrepanzen zu den Literaturangaben auf. Während BARTOCCINI *et al.* für Verbindung **SH-547** eine chemische Verschiebung im ^{11}B -NMR von 7.16 ppm veröffentlichten,¹⁶⁵ wurde eine Verschiebung von 33.0 ppm gemessen. Dazu muss erwähnt werden, dass die chemische Verschiebung von Boronsäuren und deren Estern typischerweise im Bereich von 25–35 ppm liegt, während die Daten von BARTOCCINI *et al.* auf eine sp^3 -hybridisierte, zyklisierte Spezies hinweisen.¹⁶⁷ Da die von ihnen beschriebene Route im letzten Schritt eine basische Hydrolyse eines Methylresters vorsieht, ist die anschließende Zyklisierung plausibel, was auch erklären könnte, weshalb die Autoren keine weitere Anwendung des Bausteins beschrieben.¹⁶⁵ Die Bildung einer ähnlichen Spezies ohne Schutzgruppen wurde bereits publiziert.¹²⁰

Da vermutet wurde, dass die Verbindungen **SH-547** und **SH-555** bei längerer Lagerung auch ohne stark basische Bedingungen zyklisieren könnten, sollte die Entschützung des *tert*-Butyl-Esters erst kurz vor dem Einsatz der Bausteine in der Festphasensynthese erfolgen. Darüber hinaus könnte durch Maskierung der Boronsäure als sp^3 -hybridisierte Spezies ein intramolekularer Ringschluss verhindert werden. Dazu wurden die Fragmente **SH-547** und **SH-551** mit Diethanolamin (DEA) umgesetzt, um die sp^2 -hybridisierten Pinakolester in sp^3 -hybridisierte Diethanolamin-Ester zu überführen (Schema 41).



Schema 41: links: postulierte Bildung eines Zyklus mit sp^3 -hybridisierter Borspezies, der zur Festphasensynthese ungeeignet ist; rechts: Umesterung mit Diethanolamin zur Erzeugung einer sp^3 -hybridisierten Spezies ohne Beteiligung der α -Carboxylgruppe.

Die Umesterung der Pinakolester mit Diethanolamin ließ sich dabei problemlos in hohen Ausbeuten durchführen, während die Methode zur Entschützung der Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester ungeeignet war (vgl. Abschnitt 3.3.4). Der Grund hierfür war die deutlich höhere Polarität der Verbindungen **SH-551** und **SH-556** aufgrund ihrer ungeschützten α -Carboxylgruppen. Diese ließen sich daher aus Diethylether fällen und so dem Hydrolyse-Gleichgewicht entziehen.

Anhand der in Abschnitt 3.5 entwickelten, innovativen Syntheseroute ließ sich also eine Vielzahl bisher unbekannter, boronsäurehaltiger Synthesefragmente darstellen, die sich darüber hinaus aufgrund ihrer Fmoc-Schutzgruppe zum Einsatz in Festphasensynthese-Strategien eignen. Im folgenden Abschnitt wird die Verwendbarkeit der Bausteine genauer untersucht. Darüber hinaus werden notwendige Optimierungen des bisher bestehenden Syntheseprotokolls sowie die Synthese einer Auswahl an peptidischen Boronsäuren als Modellsequenzen beschrieben.

3.6. Festphasensynthese peptidischer Boronsäuren

3.6.1. Immobilisierung der Bausteine

Nachdem geeignete Bedingungen zur Darstellung der 20 Fmoc- α -Aminoboronsäuren entwickelt wurden, sollte im nächsten Schritt deren Fähigkeit zur Bindung an kommerziell erhältliches 1-Glycerolharz und damit deren Eignung zur Festphasensynthese untersucht werden (vgl. Abschnitt 1.5). Parallel dazu durchgeführte Experimente zur Festphasensynthese von Boronsäuren zeigten, dass viele Sequenzen, auch solche mit aromatischer Boronsäure-Funktionalität, eine ausgeprägte Oxidationsempfindlichkeit in Anwesenheit von Tetrahydrofuran aufwiesen (Abschnitt 3.6.2). Die von BEHNAM *et al.* publizierte Methode, bei der THF sowohl im Immobilisierungsschritt als auch bei der Abspaltung vom Glycerolharz verwendet wurde,⁵⁹ sollte daher zunächst optimiert werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

Optimierung der Harzbeladung

Anhand der Ergebnisse aus Abschnitt 3.5.6 wurde vermutet, dass Fmoc- α -Aminoboronsäuren mit geschützter Seitenkettenfunktionalität trotz freier Boronsäure-Gruppe in Dichlormethan löslich sind. Da Polystyrol-basierte Trägermaterialien gute Quellungseigenschaften in unpolaren Lösungsmitteln aufweisen, wurden die Beladungsexperimente in DCM durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass basische Zusätze wie DIPEA für die Immobilisierung ans Harz im Widerspruch zu den von BEHNAM *et al.* publizierten Experimenten nicht notwendig waren.⁵⁹ Ein Vorteil dieser optimierten Beladungsbedingungen ist daher die einfache Rückgewinnung des ungebundenen Überschusses durch Auffangen der Beladungslösung und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck.

Optimierung der Abspaltung

Da auch im Abspaltungsschritt aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit der finalen Produkte auf THF verzichtet werden sollte, wurden alternative Lösungsmittel untersucht. Dabei galt es, einen Kompromiss aus guter Quellung des festen Trägers, Löslichkeit der finalen Peptide und effizienter Abspaltung vom Glycerol-Linker zu erreichen. Die von BEHNAM *et al.* veröffentlichten Lösungsmittelgemische ergaben dabei entweder eine geringe Quellung des Harzes und damit verminderte Ausbeuten (z.B. 1,4-Dioxan/H₂O 85:15), enthielten saure Zusätze zur vorzeitigen Entschützung der Seitenketten (z.B. TFA/H₂O/TIPS 95:4:1) und/oder basierten auf Tetrahydrofuran (z.B. THF/H₂O 9:1).⁵⁹

Durch Verwendung von Gemischen aus DCM und MeOH konnten entgegen den Erwartungen trotz guter Quellung des Harzes nur Spuren der freien Boronsäure bzw. des Methylesters erhalten werden. Daher wurde davon ausgegangen, dass die Glycerolester-Bindung stabil gegenüber Alkoholen und die Anwesenheit von Wasser zur Abspaltung notwendig ist. Gemische aus DMF und H₂O waren aber zu polar und verhinderten eine gute Quellung des Trägers. Ein ternäres System aus DCM/DMF/H₂O (5:4:1, V/V) führte zwar zu guter Quellung des Trägers, aufgrund des hohen Anteils an DMF ergaben sich aber Schwierigkeiten beim anschließenden Trocknungsvorgang. Die Verwendung von DCM/MeOH/H₂O (5:4:1, V/V) ergab schließlich ein einphasiges System, mit welchem eine hohe Quellung des Harzes und eine effiziente Abspaltung der Bausteine erreicht werden konnte. Eine Verringerung des MeOH-Anteils führte zur Phasentrennung und war daher nicht möglich. Die Abspatlösungen konnten aufgefangen und bei vermindertem Druck eingengt werden. Nach der Evaporation von DCM und MeOH fielen die Bausteine oder Peptide in der Regel aus. Durch anschließende Zugabe von Acetonitril ergab sich eine Lösung, die direkt lyophilisiert werden konnte.

Untersuchung der Beladungseffizienz

Die optimierten Bedingungen zur Festphasensynthese wurden auf die dargestellten Fmoc- α -Aminoboronsäuren angewendet. Alle 20 untersuchten Bausteine konnten problemlos immobilisiert und wieder abgespalten werden, die meisten davon mit einer hohen Beladungseffizienz. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 7 zusammengefasst. Es ließen sich vereinzelt leichte Unterschiede in der Beladungseffizienz feststellen, die wahrscheinlich aus unterschiedlichem sterischen Anspruch der Bausteine resultieren. So war die Beladungseffizienz des kürzeren Aspartat-Derivats (**SH-473**, Eintrag 11, 71%) etwas geringer als die des Glutamat-Derivats (**SH-451**, Eintrag 12, 84%). Ähnliche Ergebnisse lieferten die Experimente mit Fmoc-*boro*-Asparagin (**SH-460**, Eintrag 9, 44%) und Fmoc-*boro*-Glutamin

3.6. Festphasensynthese peptidischer Boronsäuren

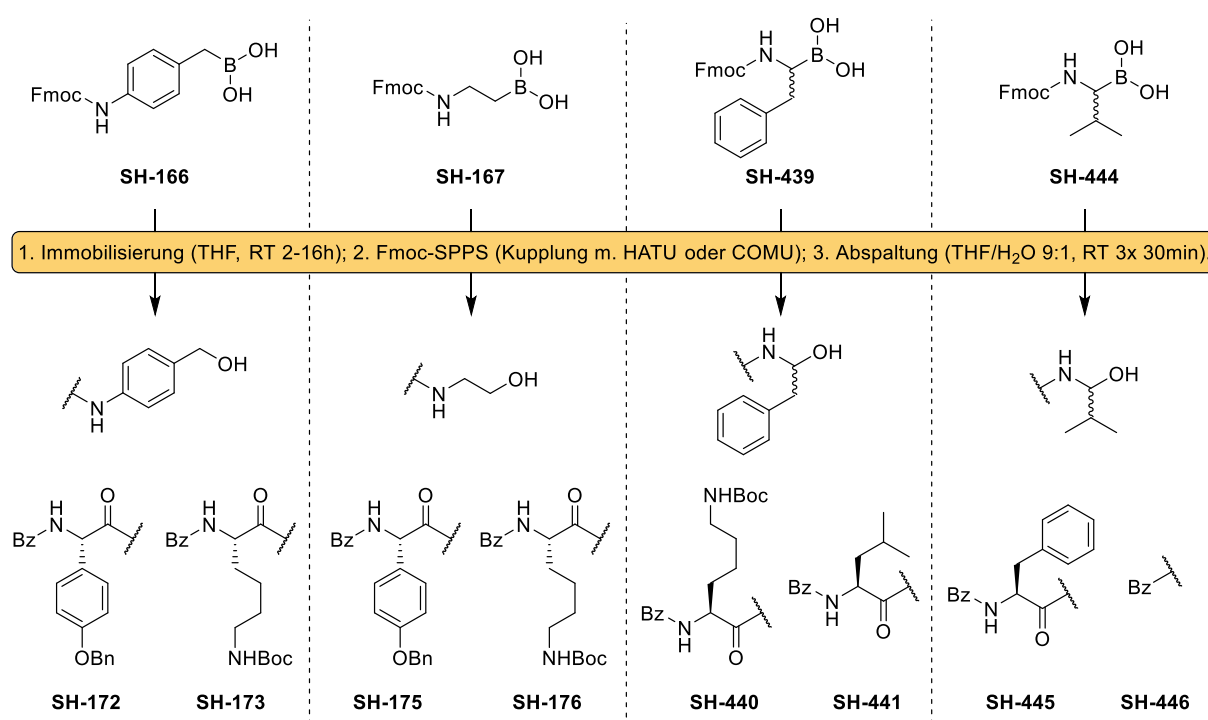
(**SH-450**, Eintrag 10, 62%). Sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen wie die Trityl-Schutzgruppe schienen in Nachbarschaft zur Boronsäure einen störenden Einfluss auf die Beladung zu haben. Auch die aromatischen Derivate **SH-459** und **SH-466** wurden in geringerer Effizienz an den festen Träger gebunden (Einträge 18 und 19). Im Allgemeinen konnten jedoch alle Bausteine in zufriedenstellender Ausbeute immobilisiert werden, sodass gezeigt werden konnte, dass die optimierten Bedingungen zur diversitätsorientierten Synthese peptidischer Boronsäuren geeignet sind.

Tabelle 7: Experimente zur Beladung und Abspaltung der Fmoc- α -Aminoboronsäuren, modifiziert nach HINKES *et al.*²

Eintrag	SH-Code	Baustein	Beladungseffizienz
1	SH-452	Fmoc- <i>boro</i> -Gly	66%
2	SH-420.2	Fmoc- <i>boro</i> -Ala	81%
3	SH-444.2	Fmoc- <i>boro</i> -Val	46%
4	SH-447	Fmoc- <i>boro</i> -Leu	60%
5	SH-453	Fmoc- <i>boro</i> -Ile	64%
6	SH-462	Fmoc- <i>boro</i> -Pro	60%
7	SH-474	Fmoc- <i>boro</i> -Met	43%
8	SH-439	Fmoc- <i>boro</i> -Phe	46%
9	SH-460	Fmoc- <i>boro</i> -Asn(Trt)	44%
10	SH-450	Fmoc- <i>boro</i> -Gln(Trt)	62%
11	SH-473	Fmoc- <i>boro</i> -Asp(tBu)	71%
12	SH-451	Fmoc- <i>boro</i> -Glu(tBu)	84%
13	SH-465	Fmoc- <i>boro</i> -Ser(tBu)	67%
14	SH-461.3	Fmoc- <i>boro</i> -Thr(tBu)	66%
15	SH-472	Fmoc- <i>boro</i> -Orn(Boc)	84%
16	SH-458	Fmoc- <i>boro</i> -Lys(Boc)	66%
17	SH-467.5	Fmoc- <i>boro</i> -Arg(Boc) ₂	54%
18	SH-459	Fmoc- <i>boro</i> -Tyr(tBu)	26%
19	SH-466	Fmoc- <i>boro</i> -Trp(Boc)	49%
20	SH-486.4	Fmoc- <i>boro</i> -His(Boc)	70%

3.6.2. Festphasensynthese der Modellsequenzen

Zunächst sollten die dargestellten Fmoc-geschützten Boronsäure-Bausteine, basierend auf dem Protokoll von Dr. BEHNAM und Dr. SUNDERMANN,⁵⁹ in der Festphasensynthese eingesetzt werden. Bei Anwendung der beschriebenen Reaktionsbedingungen (Verwendung von THF) wurde jedoch festgestellt, dass die gewünschten Sequenzen nur in Spuren erhalten werden konnten. Stattdessen wurde oft die unerwünschte Oxidation der Boronsäure zum entsprechenden Alkohol (Schema 42) beobachtet. Dies galt sowohl für die in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen aliphatischen Bausteine **SH-166** und **SH-167** als auch für die untersuchten Fmoc- α -Aminoboronsäure-Fragmente **SH-439** und **SH-444**.

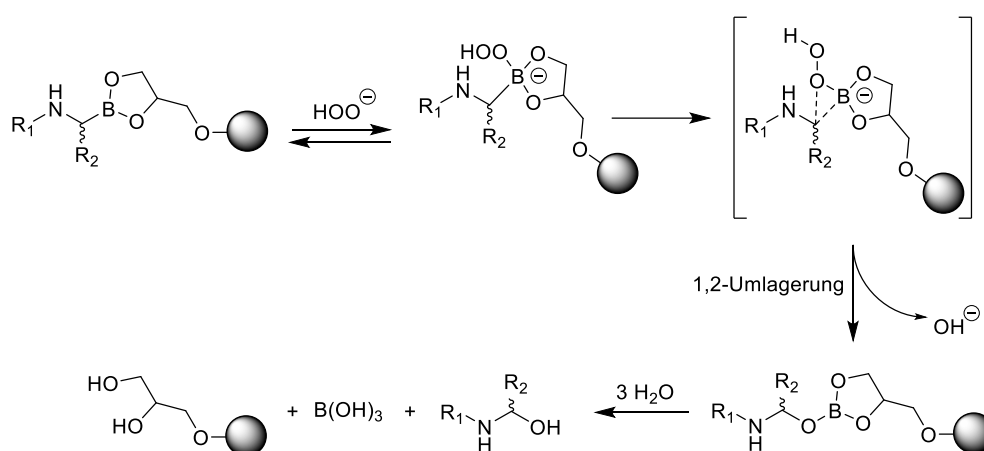


Schema 42: Beim Einsatz der dargestellten Fragmente in der Festphasensynthese nach dem von BEHNAM *et al.* publizierten Protokoll wurden die entsprechenden Alkohole als Hauptprodukte identifiziert.⁵⁹

Die Problematik der Autoxidation ist für Boronsäuren literaturbekannt¹⁶⁸ und für Aminoboronsäuren besonders relevant. Schon Spuren von Peroxiden können zur Bildung signifikanter Mengen des entsprechenden Alkohols führen. Besonders kritisch ist dieses Phänomen daher bei Verwendung Peroxid-bildender Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Diethylether. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Festphasensynthese mit aliphatischen Bausteinen hauptsächlich Alkohole isoliert werden, falls THF bei der Beladung und/oder bei der Abspaltung verwendet wird. Dabei war die Qualität des THF nur von untergeordneter Bedeutung, Oxidationsprozesse wurden sowohl in mit BHT stabilisiertem als auch in frisch destilliertem THF beobachtet.

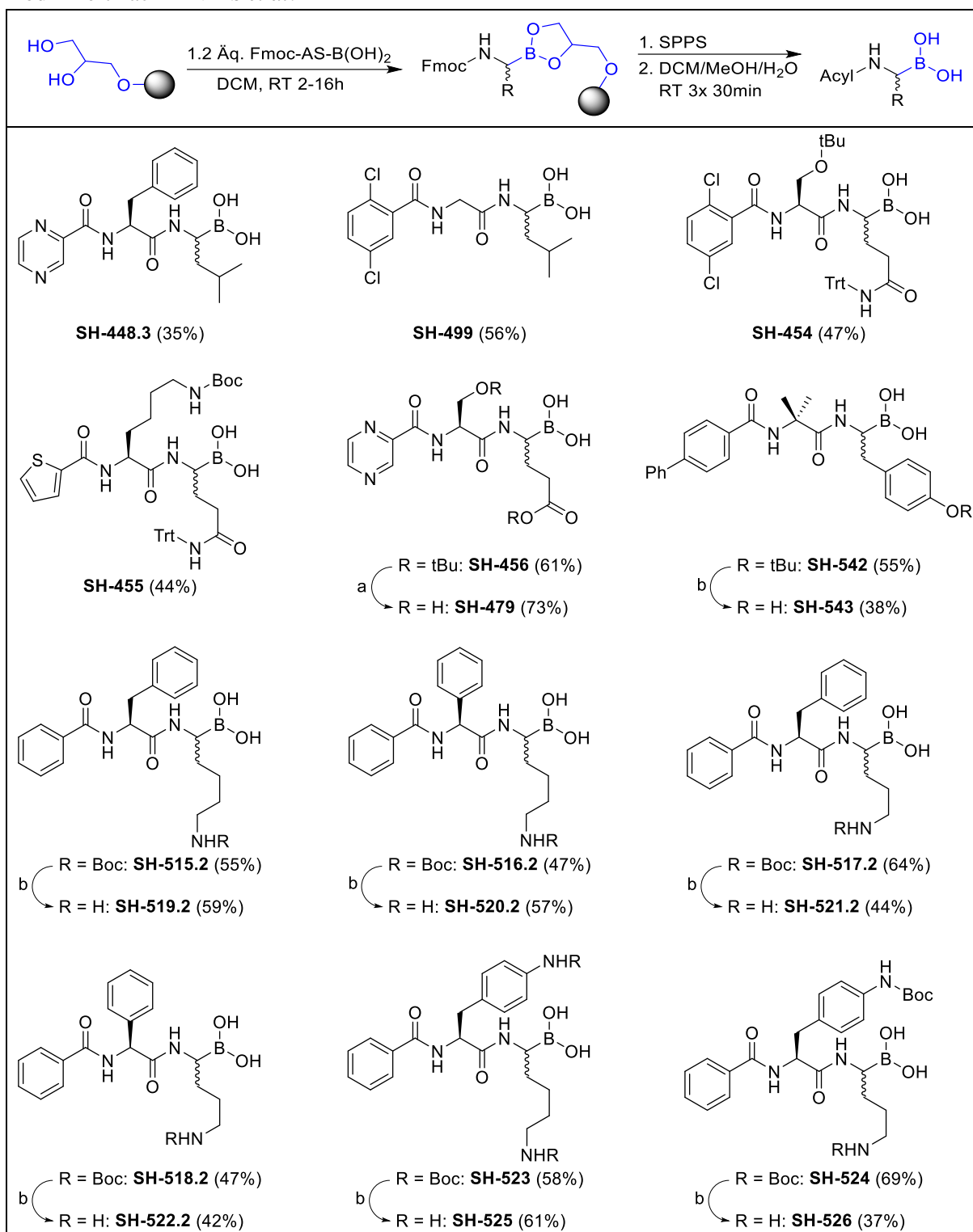
3.6. Festphasensynthese peptidischer Boronsäuren

Eine eventuelle Oxidation der Bausteine vor der Festphasensynthese kann vermutlich nicht von Relevanz sein, da Alkohole nicht an 1-Glycerolharz binden können. Sie muss daher entweder während der Beladung oder während/nach der Abspaltung auftreten. Dabei könnte es in Anwesenheit von Peroxiden schon während der Harzbeladung zu einer 1,2-Umlagerung und damit zur Erzeugung eines Borsäureesters kommen, der schließlich im Abspaltungsschritt zu Borsäure und dem entsprechenden Alkohol hydrolysiert (Schema 43).¹⁶⁹ Durch ¹¹B-NMR-Spektroskopie wurde Borsäure in den Rohprodukten nach Abspaltung vom Harz identifiziert, was für den postulierten Mechanismus spricht. Durch Umstieg auf die in Abschnitt 3.6.1 beschriebenen Optimierungen konnte diese Nebenreaktion jedoch unterdrückt werden, sodass die genauen Ursachen dafür nicht näher untersucht wurden.



Schema 43: plausibler Mechanismus einer Hydroperoxid-vermittelten Oxidation von Boronsäureestern am Glycerolharz.

Zum Nachweis des Nutzens der neu entwickelten Synthesemethode wurden ausgewählte Peptidsequenzen am 1-Glycerolharz synthetisiert. Die Diversität der Boronsäure-Fragmente stand dabei im Vordergrund, ein Fokus lag auf Derivaten mit basischer Funktionalität. Insgesamt wurden 12 peptidische Sequenzen am Glycerolharz synthetisiert, wobei Boronsäure-Fragmente mit polaren, unpolaren, aromatischen, sauren und basischen Seitenketten eingesetzt wurden, um die vielseitige Anwendbarkeit der Methode zu verdeutlichen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Anwendung der entwickelten Syntheseroute zur Darstellung peptidischer Boronsäuren, modifiziert nach HINKES *et al.*²

a) 40% TFA in DCM, RT 2h; b) MeCN/TFA/H₂O (7:2:1, V/V), RT 2h.

Die meisten Verbindungen konnten in hoher Reinheit vom Harz abgespalten werden, die erhaltenen Ausbeuten waren zufriedenstellend und spiegelten in der Regel die Beladungseffizienz des entsprechenden Boronsäure-Bausteins wider (vgl. Tabelle 7). Dies

spricht dafür, dass die Anbindung der Sequenzen während der Festphasensynthese ausreichend stabil war und es nicht zur frühzeitigen Abspaltung durch Hydrolyse kam.

Die Proteasom-Inhibitoren Bortezomib (**SH-448.3**) und Ixazomib (**SH-499**) konnten als Diastereomeregemisch bzw. Racemat in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden. Säurelabile Schutzgruppen wurden nach Abspaltung des Rohpeptids vom Harz in TFA-basierten Systemen entfernt. Im Anschluss an Entschützungen wurden in der Regel Aufreinigungen mittels RP-HPLC durchgeführt, um Spuren an geschützten Intermediaten oder verbliebenen Schutzgruppen zu entfernen. Bei optimierten Bedingungen war dies jedoch nicht notwendig, solange nur solche Schutzgruppen verwendet wurden, die bei Hydrolyse flüchtige Nebenprodukte ergaben (z.B. tBu, Boc).

Charakterisierung der finalen Boronsäure-Peptide

Bei Analyse der Modellpeptide fiel auf, dass die finalen Verbindungen zur Anhydridbildung, beispielsweise nach der Gefriertrocknung, neigten (vgl. Abschnitt 1.3.1). Zusätzlich zur für Boronsäuren generell bekannten Boroxin-Bildung wurden je nach Peptidsequenz auch intramolekulare Zyklisierungen vermutet. So ist es beispielsweise wahrscheinlich, dass **SH-479** und die Verbindungen mit Amin-Seitenkette (z.B. **SH-520.2**) zyklisierten. Auch eine Beteiligung von benachbarten Carbonsäureamiden zur Zyklisierung wurde in der Literatur beschrieben.¹¹⁵ Dies ergibt eine Vielzahl möglicher Anhydride und Zyklen, die sich in ihrer Stabilität unterscheiden. Da dehydratisierte Fragment-Peaks jedoch auch bei massenspektrometrischer Analyse freier Boronsäuren auftreten und Anhydride sich bei Zugabe von D₂O zur NMR-Probe wieder auflösen können (vgl. Abschnitt 1.3.5), waren diese Spezies nur schwer nachweisbar.

Da in der Literatur diskutiert wird, dass Zersetzungsreaktionen wie Autoxidationen bevorzugt über Anhydride wie Boroxine ablaufen (vgl. Abschnitt 1.3.4),²³ sollte eine Zyklisierung vermieden werden. So wurden bei **SH-519.2** und **SH-522.2** Instabilitäten bei Lagerung im trockenen Zustand bei -20°C bereits nach einer Woche festgestellt. Vor allem nach der Gefriertrocknung der finalen Sequenzen konnten in massenspektrometrischen Analysen Anteile entsprechender *N*-Acylhalb-aminale identifiziert werden. In gelöster Form, beispielsweise in Acetonitril/Wasser-Gemischen stellten sich diese dagegen als wesentlich stabiler heraus.

Zur Stabilität peptidischer Boronsäuren gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Bei der Entwicklung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib wurden bereits in präklinischen Studien

oxidativer Abbau zum entsprechenden *N*-Acylhalbaminal und weitere Zersetzungsprozesse festgestellt.¹⁷⁰ Daher wird Bortezomib als gefriergetrockneter Ester mit hohem Massenteil an Mannitol (Massenverhältnis 1:10) vertrieben,¹⁷¹ während Ixazomib als Citrat-Ester im Handel ist.¹⁷² Das strukturell eng verwandte Delanzomib konnte durch Veresterung mit Diethanolamin in eine stabile Lagerform überführt werden (Abbildung 18).¹¹⁷

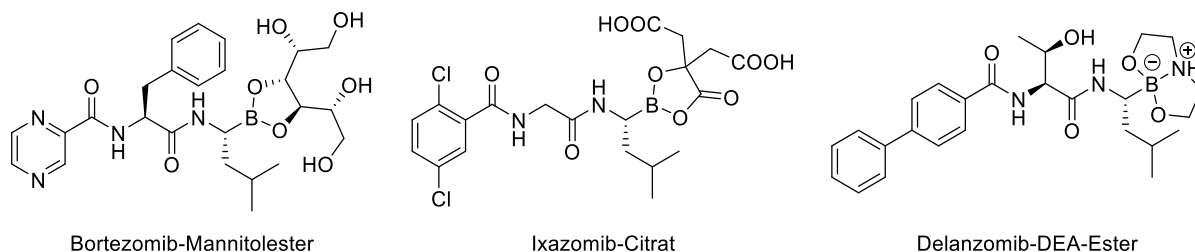


Abbildung 18: Etablierte Strategien zur Stabilisierung peptidischer Boronsäuren.

Über den Zugang zu Fmoc- α -Aminoboronsäuren konnte eine Strategie zur diversitätsorientierten Synthese peptidischer Boronsäuren entwickelt werden. Diese ermöglicht die Darstellung bislang nur schwer zugänglicher Verbindungen in einfachen und automatisierbaren Schritten. Die Stabilität der finalen Peptide war dabei jedoch abhängig von ihrer Sequenz.

In zukünftigen Projekten könnten Strategien zur Veresterung evaluiert werden, um die thermodynamische Stabilität der finalen Verbindungen zu erhöhen. Solche Ansätze haben sich bei den bisher zugelassenen boronsäurehaltigen Arzneistoffen bewährt und wären zur Darstellung von Molekül-Bibliotheken mit hoher Lagerstabilität vorteilhaft. Eine Auswahl an Ideen zur Veresterung von Boronsäuren wird in Abschnitt 5 vorgestellt.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neuartige Syntheserouten zur Darstellung von Boronsäure-Derivaten evaluiert und etabliert. Im Fokus stand dabei die diversitätsorientierte Synthese C-terminaler, peptidischer α -Aminoboronsäuren. Als Ausgangspunkt der Experimente diente die 2014 von ELLMAN veröffentlichte asymmetrische Kupfer-(II)-katalysierte Borylierung chiraler Imine. Die Anwendung dieser Route ergab nützliche α -Aminoboronsäure-Fragmente mit verschiedenen Seitenketten-Funktionalitäten, die in Abschnitt 3.1 diskutiert wurden. Es konnten jedoch Instabilitäten während der Fragmentkondensation in Lösung sowie Probleme bei der Entschützung der Ester und der Aufreinigung finaler Verbindungen festgestellt werden, sodass die ursprünglich geplante Route zum Aufbau von Molekül-Bibliotheken nur bedingt geeignet ist.

Diese Beobachtungen veranlassten die Untersuchung alternativer Syntheserouten, die unter anderem zur Entwicklung einer innovativen Entschützungsmethode diverser Boronsäure-Ester führte. Durch Transesterifizierung mit flüchtiger Methylboronsäure in einphasigen Systemen konnte eine Vielzahl der häufig eingesetzten Pinakol- und Pinandiol-Ester durch simple Evaporation entschützt werden (Abbildung 19). Durch Anwendung des entwickelten Verfahrens konnten aromatische, aliphatische und peptidische Boronsäure-Ester in hoher Ausbeute und Reinheit ohne weitere Aufarbeitungsschritte in die entsprechenden freien Boronsäuren überführt werden (vgl. Abschnitt 3.4). Diese sogenannte monophasische Transesterifizierung mit Methylboronsäure vereint damit die milden Bedingungen der biphasischen Entschützung mit der Effizienz der etablierten Entschützung mit hochreaktiven Reagenzien wie BCl_3 oder LiAlH_4 .

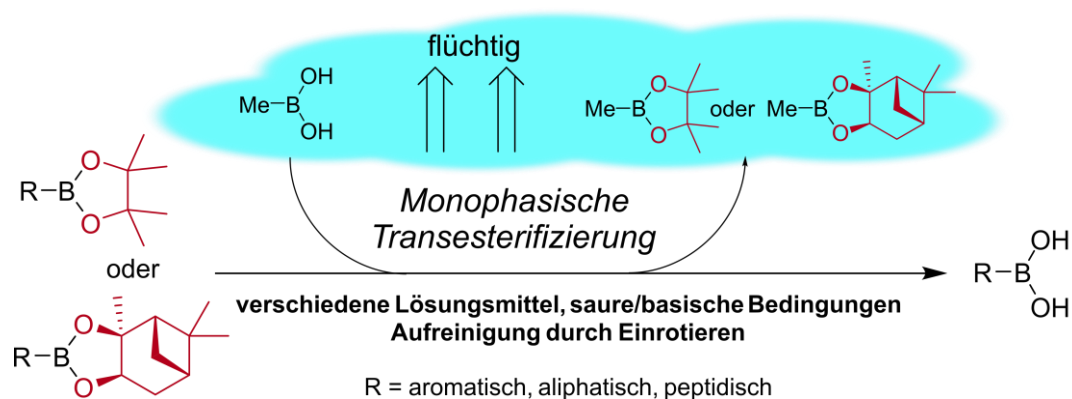


Abbildung 19: Allgemeine Darstellung der Entschützung mit Methylboronsäure, modifiziert nach HINKES *et al.*¹

Basierend auf den Erfolgen zur monophasischen Transesterifizierung konnte der Zugang zu den bisher unbekanntem Fmoc- α -Aminoboronsäuren hergestellt werden. Dazu wurde die 2017 beschriebene Methode der Nickel-katalysierten decarboxylierenden Borylierung⁴⁰ auf kommerziell erhältliche Fmoc- α -Aminosäuren angewendet. In zwei Stufen konnten so zunächst racemische Fmoc- α -Aminoboronsäure-Pinakolester als synthetische Analoga aller proteinogener Aminosäuren (mit Ausnahme von Cystein) erhalten werden. Aufgrund ihrer chromatographischen Instabilität wurden zwei komplementäre Routen zu deren Aufreinigung und Entschützung entwickelt. Dies ermöglichte die Umwandlung günstiger und ubiquitärer Fmoc-Aminocarbonsäuren in die korrespondierenden Boronsäure-Analoga in drei einfachen Schritten (Abbildung 20).

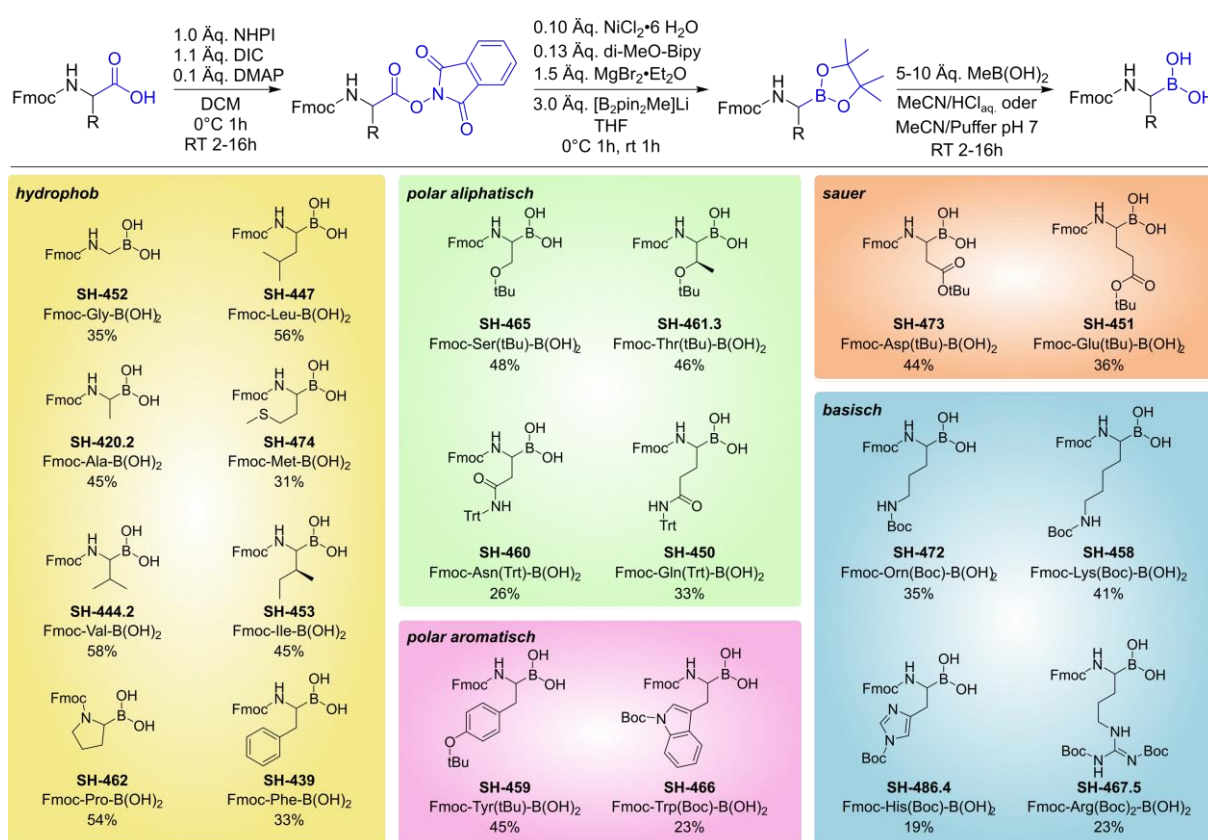


Abbildung 20: Zugang zu Fmoc- α -Aminoboronsäuren mit Gesamtausbeuten über drei Stufen, modifiziert nach: *Synform* 2021/02, A21-24.³

Diese synthetisch wertvollen Boronsäure-Bausteine ermöglichen den Zugang zu komplexen peptidischen Boronsäuren durch Festphasensynthese nach simplen und gleichzeitig weit verbreiteten Fmoc-Protokollen. Es konnte gezeigt werden, dass alle erhaltenen Fragmente zum Einsatz in der Festphasensynthese geeignet sind, wodurch sich vielfältige Möglichkeiten zum Aufbau von Molekül-Bibliotheken ergeben. Modellverbindungen mit hydrophoben, basischen, sauren und aromatischen Seitenketten konnten mithilfe der entwickelten Syntheseroute problemlos dargestellt werden (Abbildung 21).

4. Zusammenfassung

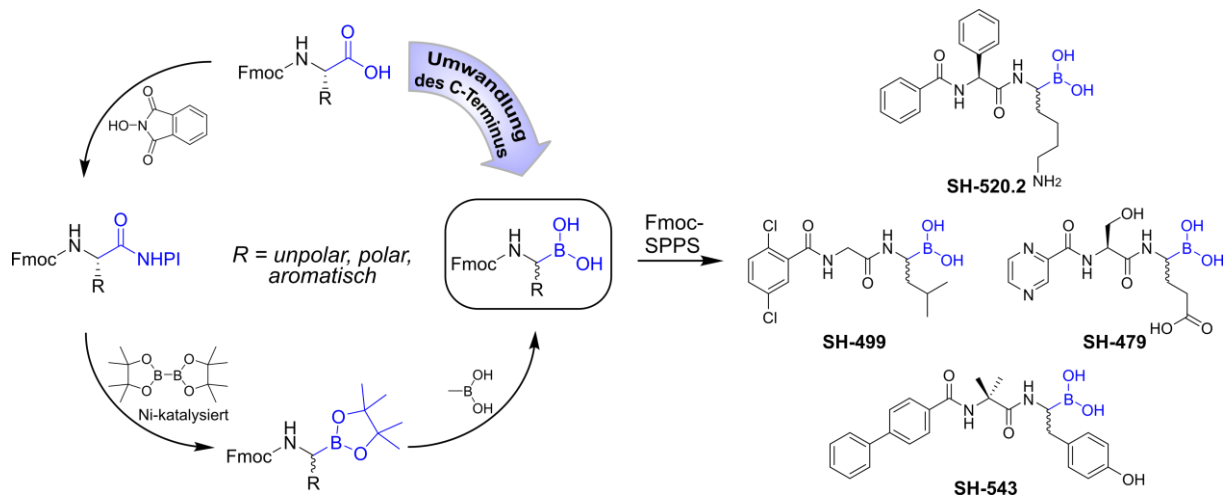


Abbildung 21: Optimierte Route zur diversitätsorientierten Synthese peptidischer Boronsäuren, modifiziert nach HINKES *et al.*²

Der hier beschriebene Zugang zu peptidischen Boronsäuren stellt eine Kombination und Weiterentwicklung literaturbekannter Methoden dar (Abbildung 22).

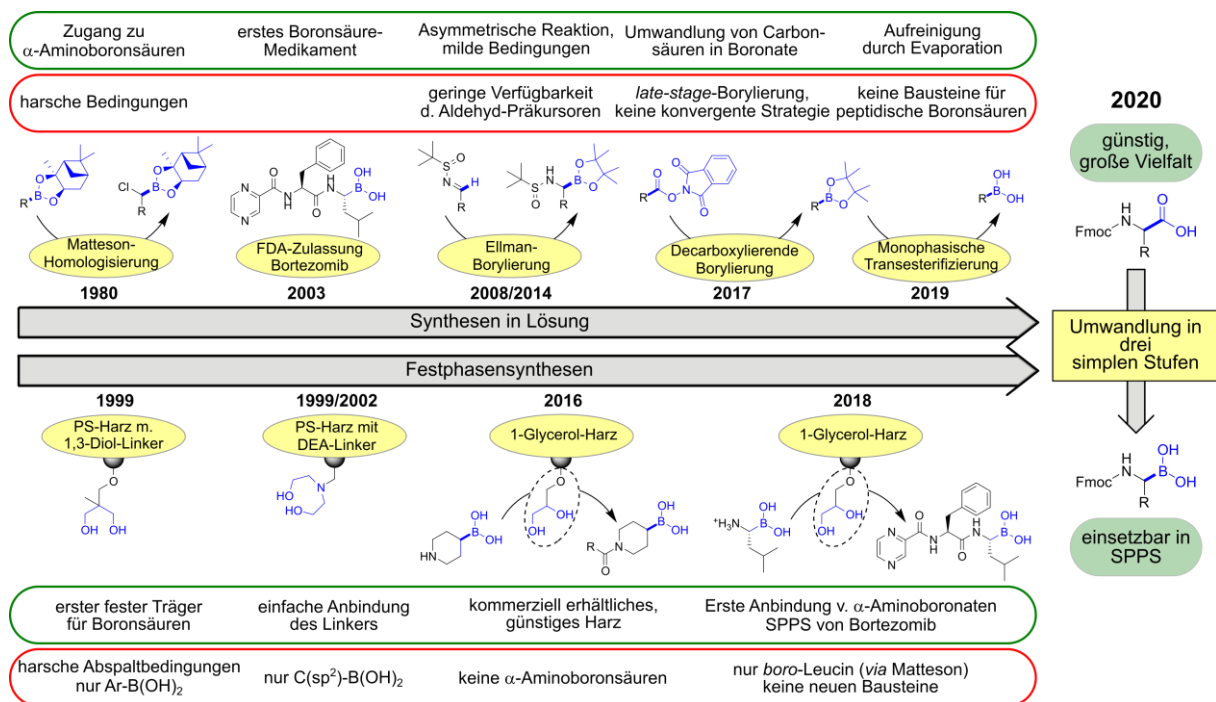


Abbildung 22: Auswahl literaturbekannter Methoden, die zur Entwicklung der diversitätsorientierten Synthese peptidischer Boronsäuren beitragen, modifiziert nach: *Synform* 2021/02, A21-24.³

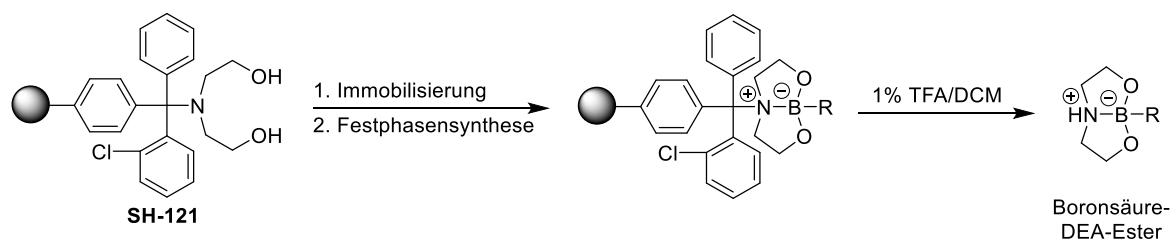
Während die vor bereits 40 Jahren erstmals beschriebene MATTESON-Homologisierung³³ den Grundstein legte, sind heutzutage einige Methoden zur Darstellung von α -Aminoboronsäuren verfügbar. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Route zeichnet sich durch den leichten Zugang zu einer umfassenden Auswahl an Bausteinen aus, mit welchen der kombinatorische und diversitätsorientierte Aufbau peptidischer Boronsäuren an der festen Phase möglich ist.

5. Ausblick

Die hier beschriebenen Synthesemethoden eröffnen die Möglichkeit zur Darstellung von Boronsäure-Bibliotheken für vielfältige Anwendungen. Im Fokus könnte dabei die Synthese potenziell antibakterieller Verbindungen stehen. Hierzu finden sich bereits sowohl für aromatische als auch für aliphatische Boronsäuren Ansätze in der Literatur.^{99, 173} Die neu entwickelte, diversitätsorientierte Syntheseroute ermöglicht nun den Zugang zu bisher nicht darstellbaren Verbindungen. Auch kombinatorische Ansätze oder die Parallelsynthese der Verbindungen im *96-well*-Format sollte evaluiert werden, da die Synthese an der festen Phase die Darstellung finaler Verbindungen erheblich erleichtert.

Im Arbeitskreis entwickelte peptidische Boronsäuren wurden bereits in der Strukturbiologie als Liganden in Ko-Kristallisationen mit flaviviralen Proteasen genutzt.⁹²⁻⁹³ Die beschriebene diversitätsorientierte Syntheseroute könnte daher neue, substratanaloge Verbindungen zum Einsatz in der Proteinkristallographie oder NMR-Proteinanalytik hervorbringen. Aufgrund der milden, säurefreien Bedingungen konnten Peptidsequenzen unter vollständigem Erhalt der Seitenketten-Schutzgruppen vom festen Träger abgespalten werden. Dies macht sie zu wertvollen synthetischen Intermediaten für *late-stage*-Transformationen, z.B. Kreuzkupplungen¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ oder Petasis-Reaktionen.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷

Weitere Untersuchungen zur Optimierung der beschriebenen Syntheseroute zur Darstellung peptidischer Boronsäuren sind denkbar. Bisher ist vorgesehen, zunächst die Peptidsequenz vom Harz abzuspalten und vorhandene Seitenketten-Schutzgruppen in einem nachgelagerten Schritt in Lösung abzuspalten. Dies macht in manchen Fällen die anschließende Aufreinigung mittels HPLC notwendig. Bei der Wahl geeigneter Bedingungen könnten sich jedoch die Seitenketten bereits an der festen Phase entschützen lassen, sodass die Sequenz erst anschließend nach entsprechenden Waschschritten vom Harz abgespalten werden könnte, um die Reinheit zu erhöhen. Besonders instabile Verbindungen könnten auch durch Verwendung des Diethanolamin-Harzes mit säurelabilem Linker (**SH-121**) direkt nach der Festphasensynthese unter wasserfreien Bedingungen als stabile DEA-Ester isoliert werden (Schema 46).



Schema 46: Denkbare Anwendung des Harzes **SH-121** zur Isolierung instabiler Boronsäuresequenzen.

Zur Erhöhung der Stabilität einiger literaturbekannter oder im Rahmen dieser Arbeit synthetisierter Boronsäuren sollte der Einsatz veresternder Gruppen in Betracht gezogen werden. Nach dem Beispiel der Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Ixazomib, die beide in Fertigpräparaten nicht als freie Säuren, sondern als deren Ester formuliert wurden, wäre dies auch im Sinne einer *Prodrug*-Strategie interessant. Dabei kämen insbesondere biologisch unbedenkliche Moleküle wie Mannitol oder Zitronensäure infrage, aber auch solche, die besonders lagerfähige (z.B. Diethanolamin) oder chromatographierbare (z.B. MIDA) Boronsäure-Ester erzeugen (Abbildung 23).

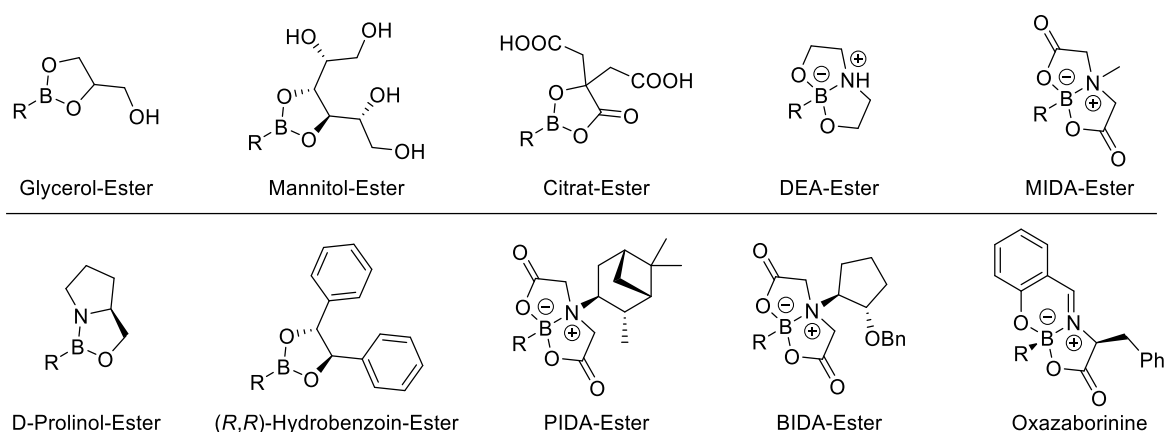


Abbildung 23: Auswahl an Boronsäure-Estern für weitere Untersuchungen. Oben: Ester zur Erhöhung der Stabilität und für *Prodrug*-Strategien. Unten: chirale Ester als möglicher Ansatz zur Racematspaltung.

Die beschriebene Synthesemethode stellt zwar den Zugang zu einer Vielfalt bisher unzugänglicher peptidischer Boronsäuren her, dies aber nur unter Verlust der Stereoinformation am benachbarten Kohlenstoffatom. Experimente zur Diastereomerentrennung oder zur asymmetrischen Darstellung der Boronsäure-Fragmente würden den Nutzen der Methode daher enorm steigern. Die chromatographische Auftrennung der Bausteine in ihre Enantiomere würde chirale stationäre Phasen erfordern. Aufgrund der chromatographischen Instabilität der Pinakolester erscheint dieser Ansatz wenig vielversprechend und würde spezielles Equipment und komplexe Analytik wie CD-Spektroskopie erfordern. Trennbedingungen müssten für jeden Baustein evaluiert werden, die Identifikation der Enantiomere wäre ebenso schwierig. Wesentlich vielversprechender wäre dagegen die Veresterung der racemischen Boronsäure-Fragmente mit chiralen, stabilen Estergruppen wie PIDA¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ oder BIDA.¹⁸⁰ Auch die Darstellung chiraler Oxazaborinine könnte zielführend sein.¹⁸¹ Die resultierenden diastereomeren Ester könnten damit prinzipiell an achiralen stationären Phasen aufgetrennt werden. Der Nutzen chiraler Boronsäure-Ester zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels NMR-Spektroskopie ist bereits bekannt.¹⁸²⁻¹⁸³ Bisher wurden diese jedoch nicht zur gezielten Racematspaltung von Boronsäure-Fragmenten eingesetzt.

6. Experimental Section

6.1. Materials and Methods

Chemicals and reagents used for synthesis were purchased from Merck/Aldrich, TCI Europe, Alfa Aesar, Carbolution or Thermo Fisher Scientific and were used without further purification unless otherwise stated. Fmoc-protected amino acids were purchased from Carbolution, Merck/Aldrich, TCI, Alfa Aesar and Orpegen Peptide Chemicals and were used without further purification. Methylboronic acid was purchased from Carbolution with an indicated purity of 98% and used without further purification. 1-Glycerol resin ($B_{\max.} = 0.60$ mmol/g) was purchased from Iris Biotech.

Reactions were performed at ambient air and temperature with oven-dried glassware unless otherwise stated. Anhydrous solvents were usually purchased as such and stored over molecular sieves. Anhydrous THF was dried over sodium and freshly distilled before use. Ethyl acetate and deionized water were distilled prior to use.

For solid-phase synthesis, polypropylene reaction vessels equipped with polyethylene frits (Carl Roth) were used. Reaction vessels were continuously shaken at ambient temperature using an IKA “KS 130 basic” orbital shaker.

Reported yields of boronic acids are calculated based on the free acid form without consideration of anhydride formation unless otherwise stated. Depending on the product's tendency to form anhydrides, e.g. boroxines or intramolecular cyclisation products, actual yields are expected to be slightly higher.

Flash column chromatography was done using a Biotage Isolera One system with silica gel (60–200 μm), deactivated with deionized water ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/m) if indicated. Purifications were usually done by gradient elution using binary mixtures of cyclohexane/ethyl acetate or methylene chloride/methanol and UV detection at 254 nm and 280 nm.

Polar compounds, e.g. final peptides, were purified by RP-HPLC, if indicated, using an “ÄKTApurifier” (GE Healthcare, Germany) with a precolumn (ReproSpher 100 C18-DE, 5 μm , 30×16 mm, Dr. Maisch, Germany) and a main column (ReproSpher 100 C18-DE, 5 μm , 125×16 mm, Dr. Maisch, Germany), Purification was achieved using gradient elution (solvent A: H_2O + 0.1% TFA; solvent B: ACN + 0.1% TFA or MeOH + 0.1% TFA) with UV detection at 214, 254 and 280 nm. Product-containing fractions were lyophilized with an “Alpha 1-2 LDplus” freeze-drier (Martin Christ, Germany).

UPLC-MS(ESI) analysis was performed for compounds synthesized at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg, using an Agilent “1260/1290 Infinity” equipped with a “6120 Quadrupole LC/MS” detector. Separation was achieved with an analytical C₁₈ column and a linear gradient of acetonitrile in water (5% to 100% MeCN over 3 min).

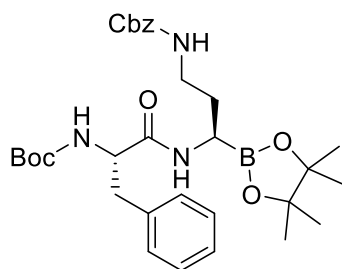
MS-ESI analysis was performed on a Bruker “microTOF-Q II” mass spectrometer. For high-resolution mass spectra, sodium formate was used as calibrating reagent. In some cases, a solution of diethanolamine in acetonitrile (10 μ L, *c* = 10 mM) was added to the MS samples of boronic acids to facilitate the formation of cationic species and therefore the detection in positive ionization mode.

NMR spectra were recorded on a 300 MHz Varian, a Bruker 400 MHz UltraShield (EMBL) or a 500 MHz Varian instrument as indicated. Samples were dissolved in CDCl₃, acetone-*d*₆, DMSO-*d*₆, CD₃CN, CD₃OD, D₂O or mixtures thereof. To reverse anhydride formation that impedes NMR analysis of boronic acids, small amounts of D₂O were usually added to the samples. Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS and were calibrated to the solvent residual peaks of the incompletely deuterated species as an internal standard. Solvent residual shifts were taken from the literature (CDCl₃: 7.26 ppm, 77.16 ppm; acetone-*d*₆: 2.05 ppm, 29.84 ppm; DMSO-*d*₆: 2.50 ppm, 39.50 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm, 49.00 ppm; CD₃CN: 1.94 ppm, 1.32 ppm).¹⁸⁴ Coupling constants are given in Hz, multiplicity is reported as observed, with the following abbreviations used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qn (quintuplet), dd (doublet of doublet), ddd (doublet of doublet of doublet), dt (doublet of triplet), td (triplet of doublet), bs (broad singlet), m (multiplet). Two-dimensional NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC) were performed in some cases to facilitate assignments, e.g. of diastereomeric mixtures. Spectra were analyzed using MestReNova 9.0.

In ¹H NMR, acidic protons (e.g. Fmoc-NH) were not observed after addition of D₂O due to solvent exchange processes. ¹³C NMR were usually measured as “attached proton test” (APT) experiments for facilitated assignments. The carbon attached to boron was usually not observed due to the quadrupolar relaxation of boron nuclei. ¹¹B spectra were measured for representative compounds using BF₃·OEt₂ as an external standard. Due to background signals originating from the NMR probe head, ¹¹B spectra were processed with background subtraction. Signals of boron nuclei in boronic esters and free boronic acids were found in the range of 25-35 ppm, regardless of their substitution pattern. ¹⁹F spectra were measured for relevant compounds, e.g. MTPA amides for determination of enantiomeric purity, using trifluoroacetic acid as an internal standard.

6.2. Synthesis of α -aminoboronates *via* asymmetric borylation and fragment condensation

Boc-Phe-Dab(Cbz)-Bpin (SH-004.2)



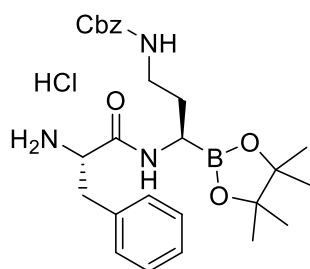
According to a literature-known procedure,¹⁸⁵ Boc-Phe-OH (0.215 g, 0.810 mmol, 1.0 eq) and H-Dab(Cbz)-Bpin (0.300 g, 0.810 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry DMF (4 mL) at 0°C. After the addition of NMM (268 μ L, 2.43 mmol, 3.0 eq), COMU (0.347 g, 0.810 mmol, 1.0 eq) was added. The resulting mixture was stirred for one hour at 0°C and at room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate and the organic phase was washed with 1 M HCl_{aq} (2x), saturated NaCl solution (1x), 1 M NaHCO₃ (2x) and saturated NaCl solution (1x). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and *in vacuo* to obtain the title compound as a pale yellow oil (0.364 g, 0.626 mmol, 77%). Gratitude is owed to Dr. MASCHA JÄKEL for providing the literature-known compound H-Dab(Cbz)-Bpin.¹⁸⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.18 (m, 10H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 3.14 – 2.98 (m, 4H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 1.73 – 1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.21 (s, 12H) ppm.

UPLC retention time: 1.87 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₂₆H₃₇BN₃O₅ [M – Boc + H]⁺ 482.2; found 482.2.

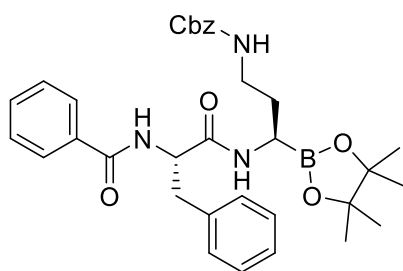
H-Phe-Dab(Cbz)-Bpin \times HCl (SH-006.2)



According to a literature-known procedure,³⁷ compound **SH-004.2** (0.364 g, 0.626 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (5 mL). The solution was cooled to 0°C and HCl in 1,4-dioxane (4 M, 1.0 mL, 6.4 eq) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for one hour at 0°C and two hours at room temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the resulting crude material was triturated with hexanes to obtain the title compound (0.312 g, 0.602 mmol, 96%) as a colorless solid.

UPLC retention time: 1.46 min.

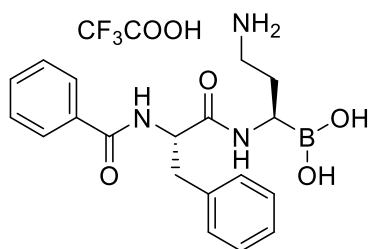
UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₂₆H₃₇BN₃O₅ [M + H]⁺ 482.2; found 482.2.

Bz-Phe-Dab(Cbz)-Bpin (SH-010)

According to a literature-known procedure,¹⁸⁵ compound **SH-006.2** (0.312 g, 0.602 mmol, 1.0 eq) and benzoic acid (0.074 g, 0.602 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry DMF (3 mL) at 0°C. After the addition of NMM (202 μ L, 1.81 mmol, 3.0 eq), COMU (0.309 g, 0.723 mmol, 1.2 eq) was added. The resulting mixture was stirred for one hour at 0°C and at room temperature overnight. No liquid extraction was performed due to the product's polarity. Therefore, the title compound was obtained as a crude yellow solid (0.201 g) that was directly used in the next step.

UPLC retention time: 1.80 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for $C_{33}H_{41}BN_3O_6$ [M + H]⁺ 586.3; found 586.2.

Bz-Phe-Dab-B(OH)₂ × TFA (SH-015.2)

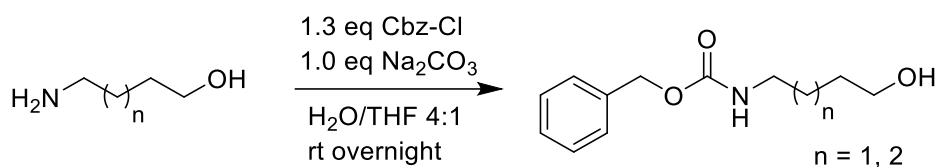
Crude compound **SH-010** (0.05 g) was dissolved in methanol (3 mL) and 1 M HCl_{aq} (1 mL) under a hydrogen atmosphere. Palladium on activated charcoal (w = 10%, 10.0 mg, 9.40 μ mol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The suspension was filtered using a pad of celite, the filtration was concentrated *in vacuo* and purified by RP-HPLC to obtain the title compound (7.2 mg, 0.015 mmol, 10% over 2 steps) as a colorless solid.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.95 – 4.93 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.81 – 2.64 (m, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 2H) ppm.

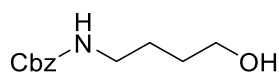
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 178.8, 170.5, 137.3, 134.6, 133.2, 130.4, 129.8, 129.6, 128.6, 128.3, 53.6, 49.0, 38.0, 37.8, 29.1 ppm.

UPLC retention time: 0.45 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for $C_{20}H_{25}BN_3O_3$ [M – 2 H₂O + MeOH]⁺ 366.2; found 366.2.

*General procedure for the Cbz protection of amino alcohols*¹⁸⁶

The respective amino alcohol (1.0 eq) was dissolved in deionized water (~ 2 mL/mmol) and sodium carbonate (1.0 eq) was added. The resulting mixture was cooled to 0°C and a solution of Cbz chloride (1.3 eq) in THF (~ 0.5 mL/mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, the organic phase was washed twice with 1 M HCl_{aq}, dried over anhydrous MgSO₄ and *in vacuo* to obtain the respective Cbz-protected amino alcohol.

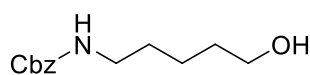
Benzyl (4-hydroxybutyl)carbamate (SH-008)

The general procedure was followed with 4-aminobutan-1-ol (1.00 g, 11.2 mmol, 1.0 eq), Cbz chloride (2.04 mL, 14.6 mmol, 1.3 eq) and sodium carbonate (1.19 g, 11.2 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound (2.46 g, 11.0 mmol, 98%) as a colorless solid. Spectroscopic data matches the literature.¹⁸⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.33 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 2H), 3.31 – 3.12 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 4H) ppm.

UPLC retention time: 0.97 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₁₂H₁₈NO₃ [M + H]⁺ 224.1; found 224.2.

Benzyl (5-hydroxypentyl)carbamate (SH-009)

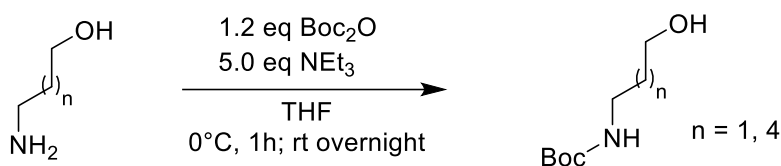
The general procedure was followed with 5-aminopentan-1-ol (1.00 g, 9.70 mmol, 1.0 eq), Cbz chloride (1.76 mL, 12.6 mmol, 1.3 eq) and sodium carbonate (1.03 g, 9.70 mmol, 1.0 eq). After flash chromatography using a gradient of methylene chloride and methanol, the title compound (2.17 g, 9.16 mmol, 94%) was obtained as a colorless solid. Spectroscopic data matches the literature.¹⁸⁸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.30 (m, 2H) ppm.

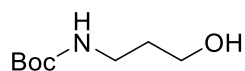
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 136.7, 128.6, 128.2, 66.7, 62.6, 41.0, 32.3, 29.8, 23.0 ppm.

UPLC retention time: 1.24 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 238.1; found 238.2.

*General procedure for the Boc protection of amino alcohols*¹⁸⁹

Triethylamine (5.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc_2O , 1.2 eq) were dissolved in anhydrous THF (~ 2 mL/mmol) at 0°C . The respective amine (1.0 eq) was added dropwise, the solution was stirred for one hour at 0°C and at room temperature overnight. Volatiles were removed under reduced pressure, the crude residue was partitioned between deionized water and ethyl acetate. The aqueous phase was washed twice with ethyl acetate, the combined organic phases were washed with saturated sodium bicarbonate solution and sodium chloride solution, respectively. The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo* to obtain a product that was directly used in the next step.

***N*-Boc-3-aminopropan-1-ol (IK-01)**

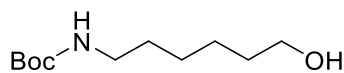
Following the general procedure on 26.6 mmol scale, the title compound was obtained as a viscous yellow oil (4.50 g, 25.7 mmol, 97%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: $R_f = 0.25$ (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.27 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.65 (qn, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 79.8, 59.3, 37.0, 33.0, 28.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 198.1101; found 198.1118.

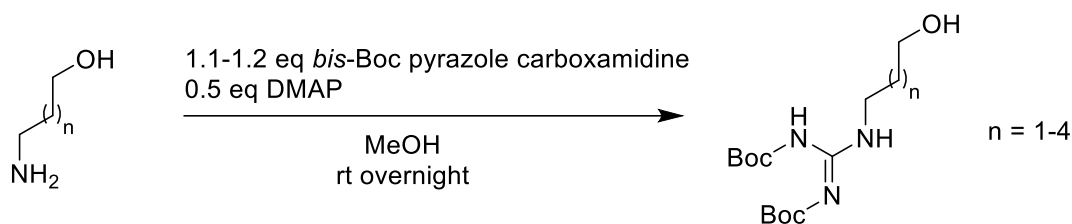
***N*-Boc-6-aminohexan-1-ol (IK-20)**

Following the general procedure on 21.3 mmol scale, the title compound was obtained as a viscous yellow oil (4.26 g, 19.6 mmol, 92%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

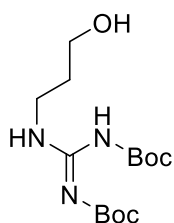
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.37 – 1.25 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 79.2, 62.6, 40.5, 32.7, 30.1, 28.5, 26.5, 25.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 240.1570; found 240.1582.

General procedure for the guanylation of amino alcohols¹⁹⁰

The respective amino alcohol was dissolved in methanol (~ 5 mL/mmol), *bis*-Boc pyrazole carboxamidine (1.1-1.2 eq) and DMAP (0.2 eq) were added subsequently. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure, the crude residue was redissolved in methylene chloride and 0.1 N HCl_{aq}. The aqueous phase was extracted twice with methylene chloride, the combined organic phases were washed with saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After evaporation, the crude product was purified by flash chromatography using silica gel and a gradient of cyclohexane and ethyl acetate.

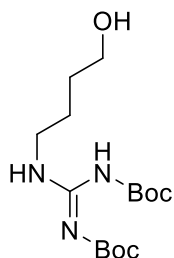
***bis*-Boc-1-(3-hydroxypropyl)guanidine (SH-047)**

The general procedure was followed with 3-aminopropan-1-ol (0.20 g, 2.66 mmol, 1.0 eq), *bis*-Boc pyrazole carboxamidine (0.909 g, 2.93 mmol, 1.1 eq) and DMAP (0.163 g, 1.33 mmol, 0.5 eq) to obtain the title compound (1.095 g, quant.) as a colorless oil containing small impurities of 1*H*-pyrazole. Analytical data matches the literature.¹⁹¹

TLC: $R_f = 0.36$ (DCM/MeOH 95/5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (s, 1H), 8.51 – 8.38 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 157.3, 153.3, 83.6, 79.6, 57.9, 36.9, 33.0, 28.3, 28.2 ppm.

***bis*-Boc-1-(4-hydroxybutyl)guanidine (SH-055)**

The general procedure was followed with 4-aminobutan-1-ol (1.50 g, 16.8 mmol, 1.0 eq), *bis*-Boc pyrazole carboxamidine (6.27 g, 20.2 mmol, 1.2 eq) and DMAP (1.03 g, 8.41 mmol, 0.5 eq) to obtain the title compound (5.14 g, 15.5 mmol, 92%) as a colorless oil. Analytical data matches the literature.¹⁹¹

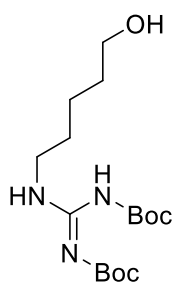
TLC: $R_f = 0.33$ (DCM/MeOH 95:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.48 (s, 1H), 8.45 – 8.33 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 156.4, 153.4, 83.3, 79.4, 62.2, 40.5, 29.6, 28.4, 28.2, 25.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{29}N_3O_5Na$ [$M + Na$] $^+$ 354.1999; found 354.2000.

***bis*-Boc-1-(5-hydroxypentyl)guanidine (SH-030)**



The general procedure was followed with 5-aminopentan-1-ol (0.100 g, 0.969 mmol, 1.0 eq), *bis*-Boc pyrazole carboxamidine (0.331 g, 1.07 mmol, 1.1 eq) and DMAP (0.059 g, 0.485 mmol, 0.5 eq) to obtain the title compound (0.288 g, 0.834 mmol, 86%) as a colorless oil.

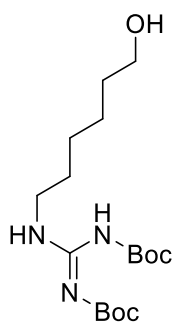
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.47

– 1.40 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 156.3, 153.5, 83.2, 79.4, 62.8, 40.9, 32.4, 29.0, 28.5, 28.2, 23.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{31}N_3O_5Na$ [$M + Na$] $^+$ 368.2156; found 368.2151.

***bis*-Boc-1-(6-hydroxyhexyl)guanidine (SH-048)**

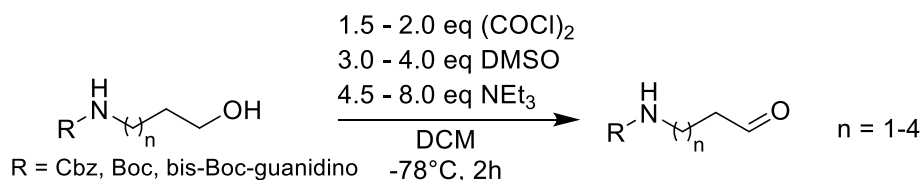


The general procedure was followed with 6-aminohexan-1-ol (0.250 g, 2.13 mmol, 1.0 eq), *bis*-Boc pyrazole carboxamidine (0.728 g, 2.35 mmol, 1.1 eq) and DMAP (0.130 g, 1.07 mmol, 0.5 eq) to obtain the title compound (0.871 mg, quant.) as a colorless oil containing small impurities of 1*H*-pyrazole.

TLC: $R_f = 0.35$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 11.49$ (s, 1H), 8.39 – 8.17 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (td, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 4H), 1.52 – 1.47 (m, 18H), 1.44 – 1.32 (m, 4H) ppm.

General procedure for the oxidation of alcohols under SWERN conditions^{190, 192}

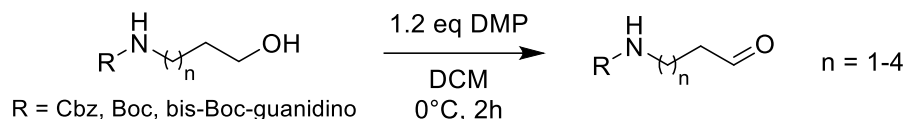


To a solution of dry DMSO (3.0 - 4.0 eq) in dry methylene chloride (~10 mL/mmol of alcohol) was added dropwise oxalyl chloride (1.5–2.0 eq) at -78°C under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred for 40 minutes until a solution of the respective alcohol (1.0 eq) in methylene chloride (~10 mL/mmol of alcohol) was added dropwise, maintaining the internal temperature below -70°C . The reaction was stirred for 40 minutes, then dry NEt_3 (4.5–8.0 eq) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another 40 minutes at -78°C , then

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

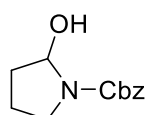
allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with deionized water (~ 10 mL/mmol), the aqueous phase was extracted three times with methylene chloride. The combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give a crude residue that was further purified by flash chromatography using gradients of cyclohexane and ethyl acetate.

*General procedure for the oxidation of alcohols under DESS-MARTIN conditions*¹⁹³



Triacetoxyperiodinane (DESS-MARTIN periodinane, 1.1 eq) was dissolved in methylene chloride (~ 20 mL/mmol) and the respective alcohol (1.0 eq) was added dropwise as a solution in methylene chloride (~ 2 mL/mmol) at 0°C. The reaction was stirred for two hours at 0°C and allowed to warm to room temperature. The organic phase was extracted with aqueous sodium bicarbonate (2x) and sodium thiosulfate (2x), washed with saturated NaCl and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was purified by flash chromatography using silica and gradients of methylene chloride/methanol or cyclohexane/ethyl acetate.

Benzyl 2-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (SH-011)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with compound **SH-008** (1.00 g, 4.48 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (569 μL , 6.72 mmol, 1.5 eq), DMSO (954 μL , 13.4 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (2.81 mL, 20.2 mmol, 4.5 eq) to obtain the title compound (417.6 mg, 1.89 mmol, 42%) as a mixture of isomers as a pale yellow solid. Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁴

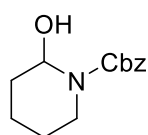
TLC: $R_f = 0.11$ (hexanes/ethyl acetate 3:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.34 (m, 5H), 5.56 – 5.45 (m, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.43 – 3.30 (m, 1H), 3.27 – 3.03 (m, 1H), 2.14 – 1.77 (m, 4H) ppm.

UPLC: RT 1.15 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 204.1; found 204.2.

Benzyl 2-hydroxypiperidine-1-carboxylate (SH-012)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with compound **SH-009** (1.00 g, 4.21 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (535 μL , 6.32 mmol, 1.5 eq), DMSO (898 μL , 12.6 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (2.64 mL, 19.0 mmol, 4.5

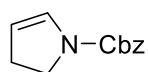
eq) to obtain the title compound (184.6 mg, 0.785 mmol, 19%) as a mixture of isomers. Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.79 (q, J = 3.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.40 (m, 6H) ppm.

UPLC retention time: 1.43 min.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₁₆NO₃ [M – H₂O + H]⁺ 218.1; found 218.2.

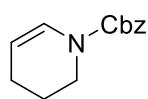
Benzyl 2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (SH-013)



The general procedure for the DESS-MARTIN oxidation was followed with compound **SH-008** (0.500 g, 2.24 mmol, 1.0 eq) and Dess-Martin periodinane (1.14 g, 2.69 mmol, 1.2 eq) to obtain the title compound (304.2 mg, 1.50 mmol, 67%) as a pale yellow solid.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₁₂H₁₄NO₂ [M + H]⁺ 204.1; found 204.2.

Benzyl 3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (SH-014)

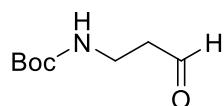


The general procedure for the DESS-MARTIN oxidation was followed with compound **SH-009** (0.500 g, 2.11 mmol, 1.0 eq) and DESS-MARTIN periodinane (1.07 g, 2.53 mmol, 1.2 eq) to obtain the title compound as a colorless oil (239.1 mg, 1.02 mmol, 48%) as a mixture of rotamers. Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 5.19 (s, 2H), 5.02 – 4.94 (m, 0.4H), 4.89 – 4.82 (m, 0.6H), 3.72 – 3.54 (m, 2H), 2.04 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 2H) ppm.

UPLC-MS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 218.1; found 218.2.

N-Boc-3-aminopropanal (IK-03)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with compound **IK-01** (3.00 g, 17.1 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (2.94 mL, 34.2 mmol, 2.0 eq), DMSO (4.86 mL, 68.5 mmol, 4.0 eq) and triethylamine (19.1 mL, 137 mmol, 8.0 eq) to obtain the title compound (1.46 g, 8.43 mmol, 49%) as a yellow oil. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

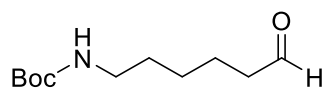
TLC: R_f = 0.55 (CH/EE 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.36 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.5, 155.9, 79.4, 44.3, 34.1, 28.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 196.0944; found 196.0955.

N-Boc-6-aminohexanal (**IK-22**)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with compound **IK-20** (4.20 g, 19.3 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (3.31 mL, 38.7 mmol, 2.0 eq), DMSO (5.49 mL, 77.3 mmol, 4.0 eq) and triethylamine (16.2 mL, 116 mmol, 6.0 eq) to obtain the title compound (2.26 g, 10.5 mmol, 54%) as a yellow oil. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

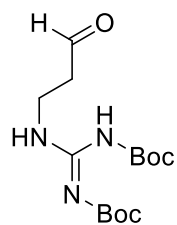
TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 1.62 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 – 1.27 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.6, 156.1, 79.2, 43.8, 40.4, 30.0, 28.5, 26.4, 21.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 238.1425; found 238.1414.

bis-Boc-3-guanidinopropanal (**SH-049**)

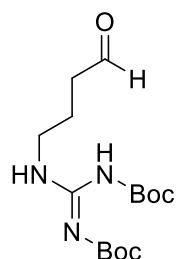


The general procedure for the DESS-MARTIN oxidation was followed with **SH-047** (0.845 g, 2.66 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a colorless oil (0.296 g, 0.933 mmol, 35%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.61 – 11.43 (m, 1H), 9.53 – 9.46 (m, 1H), 8.83 – 8.72 (m, 1H), 3.89 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.53 (s, 18H)

ppm.

bis-Boc-4-guanidinobutanal (**SH-061**)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with **SH-055** (1.99 g, 6.00 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (1.029 mL, 12.0 mmol, 2.0 eq), DMSO (1.704 mL, 24.0 mmol, 4.0 eq) and triethylamine (6.69 mL, 48.0 mmol, 8.0 eq) to obtain the title compound (1.844 g, 5.60 mmol, 93%) as a colorless oil. Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁰

TLC: R_f = 0.58 (DCM/MeOH 95:5).

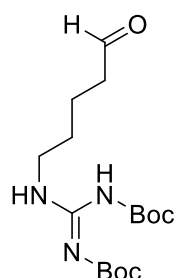
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.47 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.43 – 8.27 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 1.90 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 18H) ppm.

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 163.7, 156.4, 153.4, 83.3, 79.5, 41.2, 40.1, 28.4, 28.2, 21.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 352.1843; found 352.1844.

bis-Boc-5-guanidinopentanal (SH-062)



The general procedure for the SWERN oxidation was followed with **SH-030** (2.07 g, 6.00 mmol, 1.0 eq), oxalyl chloride (1.029 mL, 12.0 mmol, 2.0 eq), DMSO (1.70 mL, 24.0 mmol, 4.0 eq) and triethylamine (6.69 mL, 48.0 mmol, 8.0 eq) to obtain the title compound (1.935 g, 5.63 mmol, 94%) as a colorless oil. Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁷

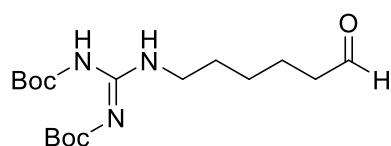
TLC: R_f = 0.62 (DCM/MeOH 95:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.49 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.42 – 8.24 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 4H), 1.52 – 1.47 (m, 18H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 163.7, 156.3, 153.4, 83.3, 79.4, 43.5, 40.5, 28.7, 28.4, 28.2, 19.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 366.1999; found 366.1998.

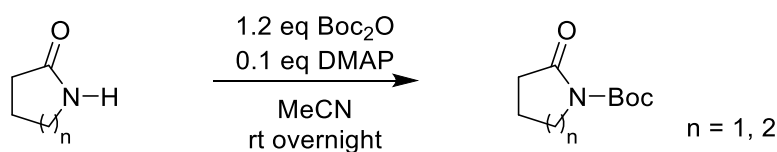
bis-Boc-6-guanidinohexanal (SH-050)



The general procedure for the Dess-Martin oxidation was followed with **SH-048** (0.767 g, 2.13 mmol, 1.0 eq) and Dess-Martin periodinane (0.995 g, 2.35 mmol, 1.1 eq) to obtain the title compound (0.360 g, 1.01 mmol, 47%) as a colorless crude oil (containing 1*H*-pyrazole) that was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.45 (s, 1H), 9.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 18H) ppm.

General procedure for the Boc protection of lactams¹⁹⁸

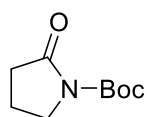


The corresponding lactam was dissolved in acetonitrile (\sim 2 mL/mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (1.2 eq) and DMAP (0.1 eq) were added subsequently. The resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight and the solvent was removed under reduced pressure.

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

The crude residue was redissolved in ethyl acetate and water, the aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 to give a crude product that was further purified by flash chromatography using gradients of cyclohexane/ethyl acetate or methylene chloride/methanol.

***N*-Boc-2-oxopyrrolidine (IK-07)**



On 23.5 mmol scale, *N*-Boc-2-oxopyrrolidine was obtained as a pale yellow oil (3.88 g, 20.9 mmol, 89%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³² Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁹

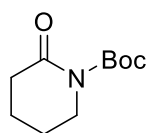
TLC: $R_f = 0.25$ (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.99 (qn, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 150.4, 82.9, 46.6, 33.1, 28.2, 17.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 208.0944; found 208.0947.

***N*-Boc-2-oxopiperidine (IK-12)**



On 20.2 mmol scale, *N*-Boc-2-oxopiperidine was obtained as a yellow viscous oil (3.20 g, 16.1 mmol, 80%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³² Spectroscopic data matches the literature.¹⁹⁹

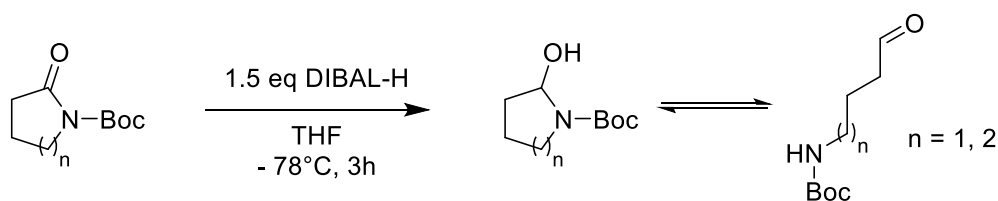
TLC: $R_f = 0.29$ (cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.59 – 3.46 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 152.4, 82.4, 46.1, 34.6, 27.8, 22.5, 20.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 222.1101; found 222.1103.

*General procedure for the reduction of Boc-protected lactams*¹⁹⁸

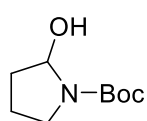


The respective Boc-protected lactam was dissolved in dry THF (~ 5 mL/mmol) at -78°C under an argon atmosphere. A solution of DIBAL-H (1 M in *n*-hexane, 1.5 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for three hours at -78°C . The reaction was quenched with

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

1 M aqueous potassium acetate solution and the mixture was transferred to a flask containing saturated ammonium chloride solution and ether. The mixture was allowed to warm to room temperature under constant stirring. The resulting precipitate was filtered and the filtrate was transferred to a separation funnel. The aqueous phase was extracted three times with ether and the combined organic phases were washed with saturated ammonium chloride solution, deionized water and saturated NaCl solution (1x each), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica using a gradient of cyclohexane and ethyl acetate.

***N*-Boc-2-hydroxypyrrolidine (IK-10)**



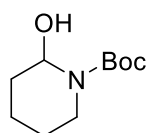
The general procedure was followed with **IK-07** (1.80 g, 9.72 mmol, 1.0 eq) and DIBAL-H (14.6 mL, 14.6 mmol, 1.5 eq) to obtain the title compound as a yellow oil as a mixture of rotamers (0.92 g, 4.91 mmol, 51%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³² Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.50 – 5.29 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 – 3.36 (m, 1H), 3.32 – 3.09 (m, 1H), 2.10 – 1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 153.6, 81.6, 81.4, 80.3, 80.0, 45.9, 45.7, 33.6, 32.8, 28.5, 22.7, 22.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₉H₁₇NO₃Na [M + Na]⁺ 210.1101; found 210.1098.

***N*-Boc-2-hydroxypiperidine (IK-14)**

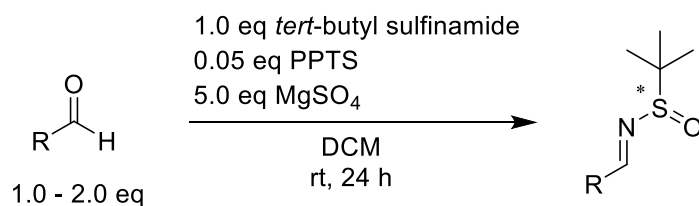


The general procedure was followed with **IK-12** (3.15 g, 15.8 mmol, 1.0 eq) and DIBAL-H solution (23.7 mL, 23.7 mmol, 1.5 eq) to obtain the title compound as a colorless liquid (0.988 g, 4.91 mmol, 31%) as a mixture of rotamers. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³² Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁰

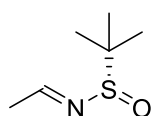
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.73 – 5.64 (m, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.52 (m, 5H), 1.47 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 80.3, 74.9, 39.4, 30.6, 28.6, 24.9, 17.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₀H₁₉NO₃Na [M + Na]⁺ 224.1257; found 224.1263.

General procedure for the synthesis of *tert*-butylsulfinyl aldimines²⁰¹

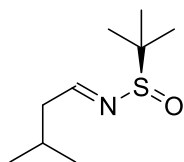
(*R*)-(+)-*tert*-Butyl sulfinamide or (*S*)-(–)-*tert*-butyl sulfinamide (1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (~ 1 mL/mmol), followed by anhydrous MgSO₄ (5.0 eq) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS, 0.1 eq). After addition of the aldehyde/hemi aminal (1.0 eq), the reaction was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of silica and washed with methylene chloride. After concentrating *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography on silica using gradients of cyclohexane/ethyl acetate or methylene chloride/methanol. Sulfinamides were exclusively obtained in *E* configuration.²⁰¹

(*S,E*)-*N*-ethylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (SH-028)

The general procedure was followed using *S-tert*-butyl sulfinamide (0.500 g, 4.13 mmol, 1.0 eq), acetaldehyde (0.273 g, 6.19 mmol, 1.5 eq), PPTS (0.052 g, 0.206 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (2.48 g, 20.6 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless oil (0.240 g, 1.63 mmol, 40%). Spectroscopic data matches the literature.²⁰²

TLC: $R_f = 0.75$ (CH/EE) 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H) ppm.

(*R,E*)-2-methyl-*N*-(3-methylbutylidene)propane-2-sulfinamide (SH-076)

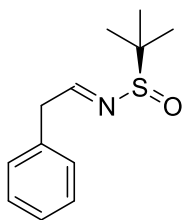
The general procedure was followed using *R-tert*-butyl sulfinamide (1.00 g, 8.25 mmol, 1.0 eq), 3-methylbutanal (1.07 g, 12.4 mmol, 1.5 eq), PPTS (0.104 g, 0.413 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (4.97 g, 41.3 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless oil (1.47 g, 7.78 mmol, 94%). Spectroscopic data matches the literature.²⁰¹

TLC: $R_f = 0.42$ (CH/EE 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 56.7, 45.1, 26.3, 22.8, 22.7, 22.5 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₁H₁₈NOSNa [M + Na]⁺ 212.1104; found 212.1106.

(*R,E*)-2-methyl-*N*-(2-phenylethylidene)propane-2-sulfinamide (SH-026)

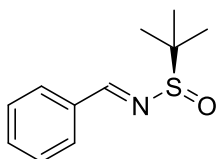
The general procedure was followed using *R-tert*-butyl sulfinamide (0.500 g, 4.13 mmol, 1.0 eq), phenylacetaldehyde (0.826 g, 6.19 mmol, 1.5 eq), PPTS (0.052 g, 0.206 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (2.48 g, 20.6 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless oil (565 mg, 2.53 mmol, 61%). The compound showed a tendency to tautomerize to the corresponding enamine over time and should therefore be directly converted in the next step. Spectroscopic data matches the literature.²⁰³

TLC: $R_f = 0.77$ (CH/EE) 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 5H), 3.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.13 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, cdcl₃) δ 167.6, 134.9, 129.4, 129.0, 127.3, 77.2, 57.0, 42.8, 22.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₂H₁₇NOSNa [M + Na]⁺ 246.0923; found 246.0928.

(*R,E*)-*N*-benzylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (SH-057)

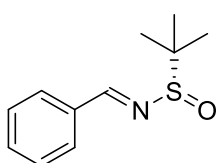
The general procedure was followed using *R-tert*-butyl sulfinamide (1.00 g, 8.25 mmol, 1.0 eq), benzaldehyde (1.31 g, 12.4 mmol, 1.5 eq), PPTS (0.104 g, 0.413 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (4.97 g, 41.3 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless

oil (1.13 g, 5.40 mmol, 65%). Spectroscopic data matches the literature.²⁰³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 134.3, 132.6, 129.1, 57.9, 22.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₁H₁₅NOSNa [M + Na]⁺ 232.0767; found 232.0769.

(*S,E*)-*N*-benzylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-10)

The general procedure was followed using *S-tert*-butyl sulfinamide (1.14 g, 9.42 mmol, 1.0 eq), benzaldehyde (2.00 g, 18.8 mmol, 2.0 eq), PPTS (0.118 g, 0.471 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (5.67 g, 47.1 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a pale

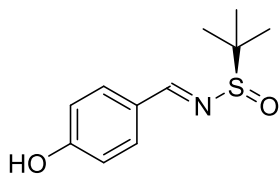
yellow oil (1.21 g, 5.76 mmol, 61%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 134.3, 132.6, 129.5, 129.1, 57.9, 22.8.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 232.0767; found 232.0769.

(*R,E*)-*N*-(4-hydroxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-35)



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.992 g, 8.19 mmol, 1.0 eq), 4-hydroxybenzaldehyde (1.00 g, 8.19 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.103 g, 0.409 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (4.93 g, 40.9 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (0.393 g, 1.74 mmol, 21%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁵

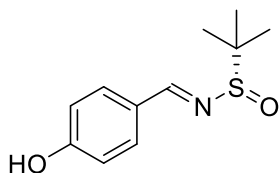
TLC: R_f = 0.37 (CH/EE 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 160.1, 131.8, 127.3, 116.1, 77.2, 57.9, 22.7.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 248.0176; found 248.0710.

(*S,E*)-*N*-(4-hydroxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-34)



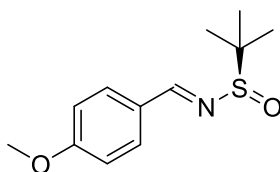
The general procedure was followed using *S*-*tert*-butyl sulfinamide (0.992 g, 8.19 mmol, 1.0 eq), 4-hydroxybenzaldehyde (1.00 g, 8.19 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.103 g, 0.409 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (4.93 g, 40.9 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (0.615 g, 2.73 mmol, 33%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁶

TLC: R_f = 0.37 (CH/EE 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 248.0716; found 248.0719.

(*R,E*)-*N*-(4-methoxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-24)



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.890 g, 7.35 mmol, 1.0 eq), 4-methoxybenzaldehyde (2.00 g, 14.69 mmol, 2.0 eq), PPTS (0.092 g, 0.367 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (4.42

g, 36.7 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (0.988 g, 4.13 mmol, 56%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁷

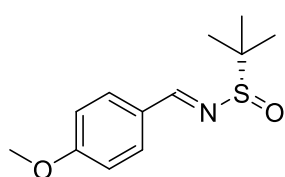
TLC: $R_f = 0.35$ (CH/EE 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 161.9, 131.5, 127.5, 114.5, 57.7, 22.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 262.0872; found 262.0885.

(*S,E*)-*N*-(4-methoxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-23)



The general procedure was followed using *S*-*tert*-butyl sulfinamide (0.890 g, 7.35 mmol, 1.0 eq), 4-methoxybenzaldehyde (2.00 g, 14.69 mmol, 2.0 eq), PPTS (0.092 g, 0.367 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (4.42 g, 36.7 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (0.519 g, 2.17 mmol, 30%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁴

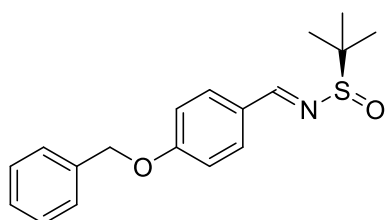
TLC: $R_f = 0.35$ (CH/EE 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 161.9, 131.5, 127.5, 114.5, 57.7, 22.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 262.0872; found 262.0870.

(*R,E*)-*N*-(4-benzyloxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-42)



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (1.50 g, 12.4 mmol, 1.0 eq), 4-benzyloxybenzaldehyde (5.26 g, 24.8 mmol, 2.0 eq), PPTS (0.156 g, 0.619 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (7.45 g, 61.9 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (2.027 g, 6.43 mmol, 52%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

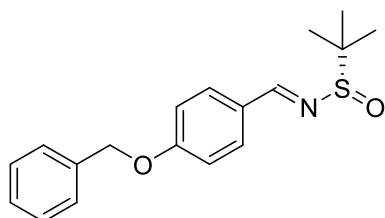
TLC: $R_f = 0.24$ (CH/EE 7:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 1.25 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.3, 161.9, 136.4, 131.5, 128.9, 128.4, 127.7, 127.6, 115.3, 70.3, 57.7, 22.7 (phenolic C_q not observed).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 338.1185; found 338.1193.

(*S,E*)-*N*-(4-benzyloxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (JN-11)



The general procedure was followed using *S*-*tert*-butyl sulfinamide (1.43 g, 11.8 mmol, 1.0 eq), 4-benzyloxybenzaldehyde (5.00 g, 23.6 mmol, 2.0 eq), PPTS (0.148 g, 0.589 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (7.09 g, 58.9 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a pale yellow solid (1.053 g, 3.34 mmol, 28%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.²⁰⁸

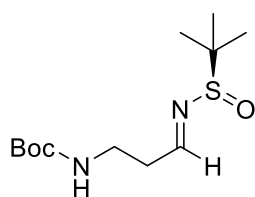
TLC: R_f = 0.26 (CH/EE 7:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 5H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 1.25 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, cdcl_3) δ 161.9, 158.7, 136.4, 131.4, 128.9, 128.4, 127.6, 115.3, 70.3, 57.7, 22.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 338.1185; found 338.1199.

***N*-Boc-(*R,E*)-*N'*-(3-aminopropylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (IK-08)**



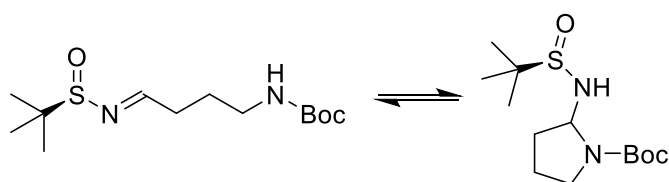
The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (1.02 g, 8.43 mmol, 1.0 eq), **IK-03** (1.46 g, 8.43 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.106 g, 0.421 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (5.07 g, 42.1 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a yellow oil (1.941 g, 7.02 mmol, 83%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: R_f = 0.34 (DCM/MeOH 95:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 – 8.04 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.54 – 3.30 (m, 2H), 2.70 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 155.8, 79.5, 56.8, 36.7, 36.4, 28.5, 22.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 299.1400; found 299.1397.

***N*-Boc-(*R,E*)-*N'*-(4-aminobutylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (IK-13)**

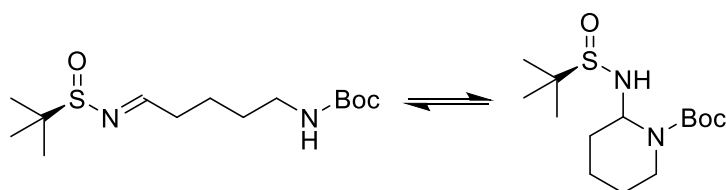
The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.583 g, 4.81 mmol, 1.0 eq), **IK-10** (0.900 g, 4.81 mmol, 1.0 eq), PPTS (60.4 mg, 0.240

mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (2.89 g, 24.0 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a pale yellow solid (0.654 g, 2.25 mmol, 47%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis. The hemi-aminal structure is literature-known.¹⁹⁵

TLC: $R_f = 0.32$ (DCM/MeOH 95:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (td, $J = 7.5, 4.3$ Hz, 2H), 1.83 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 9H) ppm (open form).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₂₆N₂O₃SNa [M + Na]⁺ 313.1556; found 313.1562.

***N*-Boc-(*R,E*)-*N'*-(5-aminopentylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (IK-17)**

The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.120 g, 0.994 mmol, 1.0 eq), **IK-14** (0.200 g, 0.994

mmol, 1.0 eq), PPTS (11.8 mg, 0.050 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (0.598 g, 4.97 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (0.129 g, 0.424 mmol, 43%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

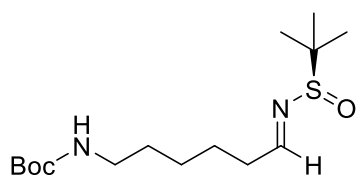
TLC: $R_f = 0.32$ (DCM/MeOH 95:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 11H), 1.19 (s, 9H) ppm (linear form).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₄H₂₈N₂O₃SNa [M + Na]⁺ 327.1713; found 327.1742.

***N*-Boc-(*R,E*)-*N'*-(6-aminohexylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (IK-23)**

The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (1.22 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), **IK-22** (2.16 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.126 g, 0.502 mmol, 0.05 eq) and MgSO₄ (6.04 g,



50.2 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a pale yellow oil (1.745 g, 5.48 mmol, 55%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

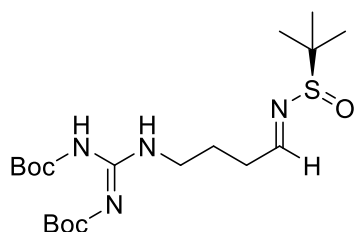
TLC: $R_f = 0.20$ (CH/EE 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.06 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.47 (td, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 2H), 1.60 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.14 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 79.1, 56.6, 40.4, 36.0, 29.9, 28.5, 26.4, 25.1, 22.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 341.1869; found 341.1866.

***bis*-Boc-(*R,E*)-*N*-(4-guanidinobutylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (SH-063)**



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.649 g, 5.36 mmol, 1.0 eq), **SH-061** (1.76 g, 5.36 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.067 g, 0.268 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (3.22 g, 26.8 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless solid (1.052 g,

2.43 mmol, 45%).

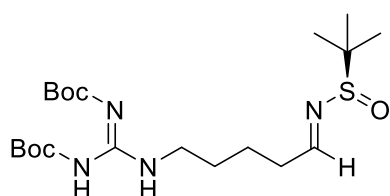
TLC: $R_f = 0.21$ (CH/EE 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 1.86 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.12 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 163.5, 156.2, 153.2, 83.1, 79.2, 56.6, 40.1, 33.3, 28.3, 28.0, 24.8, 22.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 455.2299; found 455.2305.

***bis*-Boc-(*R,E*)-*N*-(5-guanidinopentylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (SH-064)**



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.657 g, 5.42 mmol, 1.0 eq), **SH-062** (1.86 g, 5.42 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.068 g, 0.271 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (3.26 g, 27.1 mmol, 5.0 eq). The title compound was

purified by flash chromatography and obtained as a colorless oil (1.358 g, 3.04 mmol, 56%).

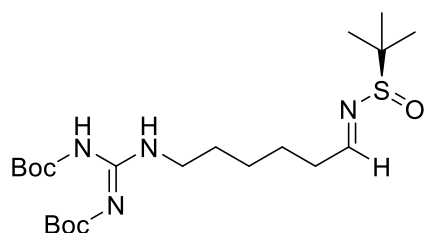
TLC: $R_f = 0.25$ (CH/EE 2:1).

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.39 (s, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 1H), 7.95 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.33 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.37 (s, 18H), 1.06 (s, 9H) ppm.
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 163.4, 156.0, 153.1, 82.9, 79.0, 56.4, 40.3, 35.4, 28.5, 28.2, 27.9, 22.5, 22.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 469.2455; found 469.2443.

bis-Boc-(*R,E*)-*N*-(6-guanidinohexylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (SH-054)



The general procedure was followed using *R*-*tert*-butyl sulfinamide (0.122 g, 1.01 mmol, 1.0 eq), **SH-050** (0.36 g, 1.01 mmol, 1.0 eq), PPTS (0.013 g, 0.05 mmol, 0.05 eq) and MgSO_4 (0.606 g, 5.03 mmol, 5.0 eq). The title compound was purified by flash chromatography and obtained as a colorless oil (0.108 g, 0.234 mmol, 23%).

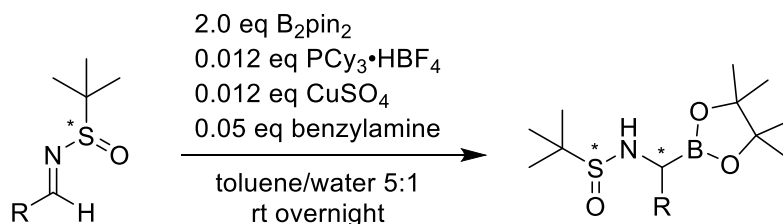
TLC: $R_f = 0.26$ (CH/EE 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H), 8.31 – 8.21 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56 – 2.40 (m, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 18H), 1.12 (s, 9H) ppm.
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 163.6, 156.1, 153.3, 83.0, 79.2, 56.5, 40.7, 35.9, 28.8, 28.3, 28.1, 26.5, 25.0, 22.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 483.2612; found 483.2616.

General procedures for the borylation of *tert*-butylsulfinyl imines

A: *Cu*-catalyzed asymmetric borylation (ELLMAN method)³⁸

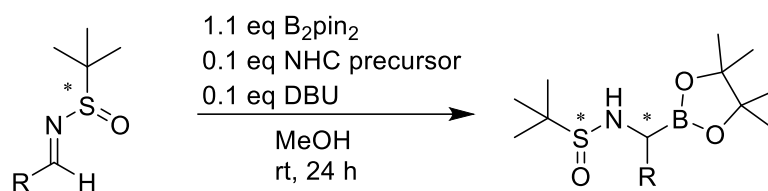


To a round-bottom flask were added tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate ($\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$, 0.012 eq), toluene (~0.2 mL/mmol), a 30 mM aqueous solution of CuSO_4 (0.4 mL/mmol, 1.2 mol-%) and benzylamine (0.05 eq). After stirring vigorously for 10 minutes, toluene (1.8 mL/mmol), the corresponding *tert*-butanesulfinyl aldimine or hemi-aminal (1.0 eq) and bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2 , 2.0 eq) were added to the catalyst mixture and stirred at room temperature overnight. After diluting with ethyl acetate, the precipitate was filtered through a short pad of deactivated silica gel ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/m) and washed with ethyl acetate. The

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

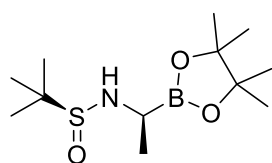
filtrate was concentrated *in vacuo* to obtain a crude product that could be further purified by flash chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35).

*B: NHC-mediated asymmetric borylation (SUN method)*⁵¹



To a solution of NHC precursor (**JN-21**, 0.1 eq) in methanol (~ 10 mL per mmol of aldimine) was added DBU (0.1 eq), the corresponding *N-tert*-butylsulfinyl imine (1.0 eq) and B₂pin₂ (1.1 eq). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours, diluted with ethyl acetate (~ 15 mL per mmol of aldimine) and quenched with saturated K₂CO₃ solution. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and *in vacuo* to obtain a crude product that can be further purified by flash chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35).

(*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl-Ala-Bpin (**SH-035**)

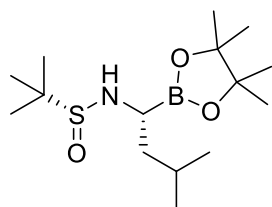


The general procedure A was followed with **SH-028** (0.150 g, 1.019 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a colorless crude material (0.283 g, quant.). Upon chromatographic purification, the compound decomposed. Therefore, the crude title compound was directly used in the subsequent step.

TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH 98:2).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₂H₂₆BNO₃SNa [M + Na]⁺ 298.1621; found 298.1630.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Leu-Bpin (**SH-250** and **SH-080**)



Ellman method (SH-250): The general procedure A was followed with **SH-076** (0.379 g, 2.00 mmol, 1.0 eq) to obtain a crude product that was further purified by flash chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35) and a gradient of cyclohexane/ethyl acetate. The title compound was obtained as a colorless oil (0.494 g, 1.56 mmol, 78%). Spectroscopic data matches the literature.³⁷

Sun method (SH-080): The general procedure B was followed with **SH-076** (0.400 g, 2.12 mmol, 1.0 eq) to obtain a crude product that was further purified by flash chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:20) and a gradient of methylene chloride/methanol. The

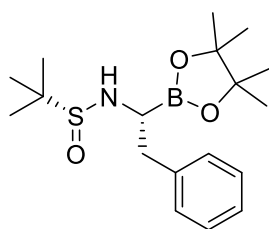
title compound was obtained as a colorless oil (0.604 g, 1.90 mmol, 90%). Spectroscopic data matches the literature.³⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 84.0, 56.1, 42.6, 25.6, 25.0, 24.6, 22.8, 22.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₅H₃₂BNO₃SNa [M + Na]⁺ 340.2091; found 340.2086.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phe-Bpin (SH-033)

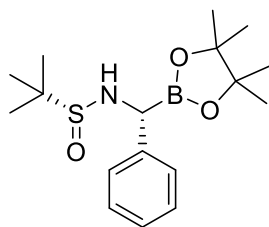


The general procedure A was followed with **SH-026** (0.200 g, 0.896 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow crude material (0.370 g, quant.). Upon chromatographic purification, the compound decomposed. Therefore, the crude title compound was directly used in the subsequent step.

TLC: R_f = 0.39 (DCM/MeOH 98:2).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₈H₃₀BNO₃SNa [M + Na]⁺ 374.1935; found 374.1939.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg-Bpin (SH-060)

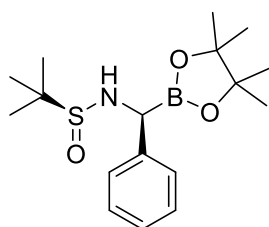


The general procedure A was followed using **SH-057** on 4.78 mmol scale. Product formation was observed in MS analysis, but the compound decomposed during flash chromatography using deactivated silica gel and could not be isolated.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₇H₂₈BNO₃SNa [M + Na]⁺ 360.1778;

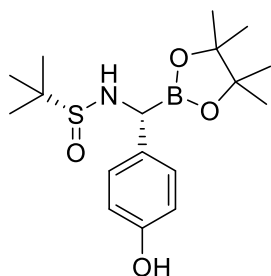
found 360.1792.

(*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg-Bpin (JN-22)



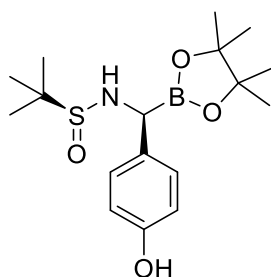
Ellman method (JN-15): The general procedure A was followed using **JN-10** on 2.39 mmol scale. The product could not be isolated after flash chromatography, indicating a lack of stability towards silica gel. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.

Sun method (JN-22): The general procedure B was followed using **JN-10** on 0.478 mmol scale. The product could not be isolated after flash chromatography, indicating a lack of stability towards silica gel. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OH)-Bpin (JN-49)

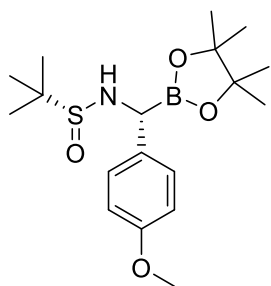
The general procedure A was followed using **JN-35** on 1.27 mmol scale to obtain the title compound as a yellow solid containing impurities of reactant and B₂pin₂ (0.346 g **JN-49** based on ¹H NMR, 0.979 mmol, 78%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.21 (s, 6H), 1.16 (s, 6H) ppm.

(*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OH)-Bpin (JN-48)

The general procedure A was followed using **JN-34** on 0.870 mmol scale to obtain the title compound as a yellow solid containing impurities of reactant and B₂pin₂ (0.194 g **JN-48** based on ¹H NMR, 0.549 mmol, 63%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.

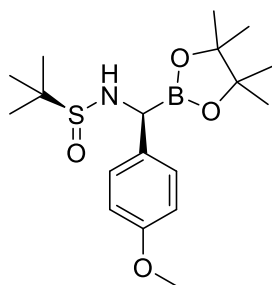
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.21 (s, 6H), 1.16 (s, 6H) ppm.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OMe)-Bpin (JN-26)

The general procedure A was followed using **JN-24** on 1.25 mmol scale to obtain the title compound as a pale yellow solid containing small impurities of reactant and B₂pin₂ (0.365 g crude, 0.190 g **JN-26** based on ¹H NMR, 0.520 mmol, 41%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰ Spectroscopic data matches the literature.³⁷

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H) ppm.
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 132.1, 129.0, 114.2, 84.3, 56.4, 55.3, 24.7, 24.5, 22.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₈H₃₁BNO₄S [M + H]⁺ 368.2065; found 368.2073.

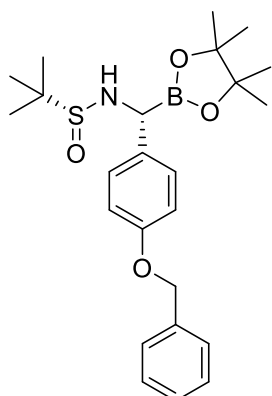
(*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OMe)-Bpin (JN-25)

The general procedure A was followed using **JN-23** on 1.25 mmol scale to obtain the title compound as a pale yellow solid containing small impurities of reactant and B_2pin_2 (0.346 g crude, containing 0.214 g of **JN-25** based on NMR, 0.58 mmol, 47%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for the synthesis.¹³⁰

TLC: $R_f = 0.35$ (5% MeOH in DCM).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H) ppm.
 ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8, 132.1, 129.1, 114.2, 84.3, 56.4, 55.4, 24.9, 24.5, 22.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{30}BNO_4SNa$ [$M + Na$]⁺ 390.1884; found 390.1899.

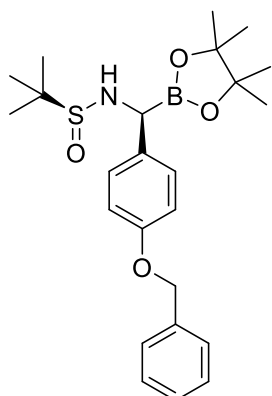
(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OBn)-Bpin (JN-43)

The general procedure B was followed using **JN-42** (1.00 g, 3.17 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale brown solid containing small impurities of reactant and B_2pin_2 after chromatographic purification (0.042 g, 0.095 mmol, 3%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

TLC: $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 95:5)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.30 (m, 7H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.52 – 3.50 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{24}H_{34}BNO_4SNa$ [$M + Na$]⁺ 466.2198; found 466.2219.

(*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl-Phg(4-OBn)-Bpin (JN-36)

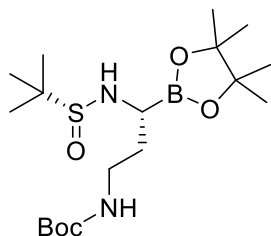
The general procedure A was followed using **JN-11** on 3.17 mmol scale to obtain the title compound as a pale yellow solid containing small impurities of reactant and B_2pin_2 (0.102 g, 0.230 mmol, 8%). Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.36 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 137.1, 132.3, 129.0, 128.7, 128.0, 127.6, 115.1, 84.3, 70.1, 56.4, 25.1, 24.8, 22.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BNO}_4\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 466.2198; found 466.2202.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Dab(Boc)-Bpin (**IK-11**)



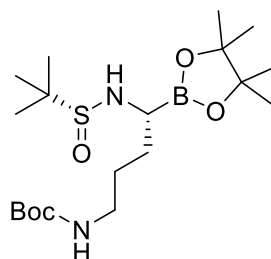
The general procedure A was followed with **IK-08** (1.00 g, 3.62 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as an orange-brown crude containing B_2pin_2 as an impurity (1.30 g of **IK-11** based on ^1H -NMR, 3.21 mmol, 89%) that was directly used in the subsequent step. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH 95:5), visualized with alizarin.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.24 – 3.09 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (d, J = 2.9 Hz, 12H), 1.22 (s, 9H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 405.2592; found 405.2600.

(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Orn(Boc)-Bpin (**IK-19**)

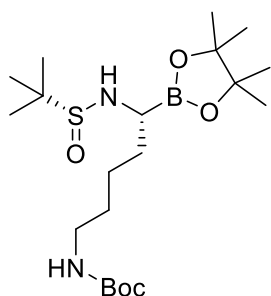


The general procedure A was followed with **IK-13** (0.650 g, 2.24 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as an orange-brown crude (1.8 g) containing B_2pin_2 and unreacted **IK-13** as an impurity that was directly used in the subsequent step. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH 95:5), visualized with alizarin.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 441.2568; found 441.2571.

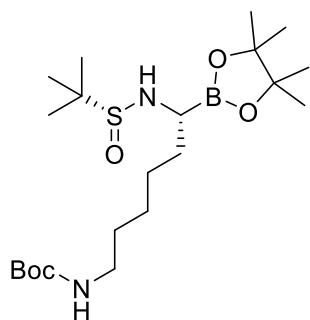
(*R,R*)-*tert*-Butylsulfinyl-Lys(Boc)-Bpin (**IK-24**)



The general procedure A was followed with **IK-17** (0.570 g, 1.87 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a yellow crude (1.483 g) containing B_2pin_2 and unreacted **IK-17** as an impurity that was directly used in the subsequent step. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH 95:5), visualized with alizarin.

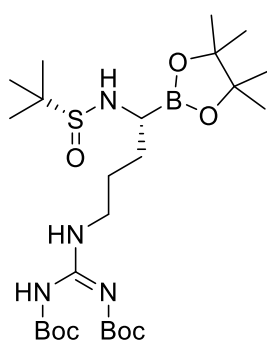
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 433.2906; found 433.2920.

(*R,R*)-tert-Butylsulfinyl-*h*-Lys(Boc)-Bpin (IK-25)

The general procedure A was followed with **IK-23** (1.00 g, 3.14 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a dark brown crude (2.640 g) containing B₂pin₂ as an impurity that was directly used in the subsequent step. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH 95:5), visualized with alizarin.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₁H₄₄BN₂O₅S [M + H]⁺ 447.3062; found 447.3081.

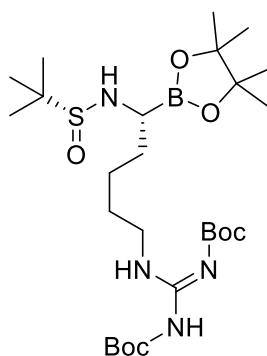
(*R,R*)-tert-Butylsulfinyl-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-067)

The general procedure A was followed with **SH-063** (0.500 g, 1.16 mmol, 1.0 eq) The compound was obtained as a crude pale yellow product (1.052 g, 58% purity based on ¹H NMR, 1.09 mmol, 94%) containing B₂pin₂ and HBpin as impurities. The product was directly used in the subsequent step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 18H), 1.25 – 1.23 (m, 12H), 1.19 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 156.3, 153.3, 84.3, 83.1, 79.2, 56.3, 41.0, 30.9, 28.5, 28.2, 26.5, 24.7, 22.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₅H₄₉BN₄O₇SNa [M + Na]⁺ 583.3312; found 583.3326.

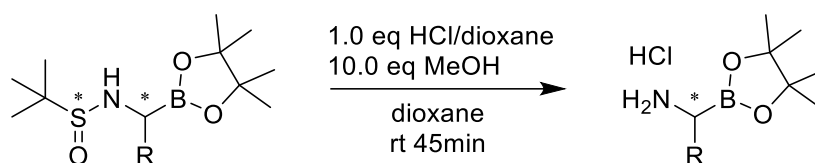
(*R,R*)-tert-Butylsulfinyl-*h*-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-068)

The general procedure A was followed with **SH-064** (0.500 g, 1.12 mmol, 1.0 eq) The compound was obtained as a crude pale yellow product (0.968 g, 57% purity based on ¹H NMR, 0.960 mmol, 86%) containing B₂pin₂ and HBpin as impurities. The product was directly used in the next step.

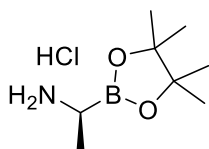
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.48 (s, 1H), 8.34 – 8.23 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 4.4 Hz, 18H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.23 (d, J = 4.2 Hz, 12H), 1.18 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 156.2, 153.4, 84.2, 83.1, 79.3, 56.2, 40.9, 33.4, 29.2, 28.4, 28.2, 24.7, 24.2, 22.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₆H₅₂BN₄O₇S [M + H]⁺ 575.3649; found 575.3648.

*General procedure for the hydrolysis of tert-butyl sulfinamides*³⁷

A round-bottom flask was charged with the respective *tert*-butyl sulfinamide (1.0 eq) and evacuated and backfilled three times with nitrogen. The reactant was dissolved in 1,4-dioxane (~ 5 mL/mmol) and methanol (10.0 eq) was added. After dropwise addition of HCl in 1,4-dioxane (4.0 M, 1.0 eq), the resulting mixture was stirred at room temperature for one hour and concentrated to dryness. The resulting material was triturated in mixtures of ether/hexanes to obtain the respective amine as a hydrochloride salt.

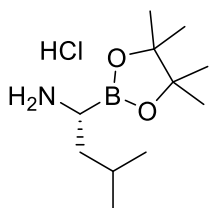
(S)-Ala-Bpin × HCl (SH-041)

The general procedure was followed with **SH-035** on 0.153 mmol scale. After precipitation in hexanes/ether 2:1, the product was obtained as a colorless solid (26.4 mg, 0.127 mmol, 83%) containing B₂pin₂ impurities.

The title compound could not be purified by flash chromatography or RP-HPLC, indicating instability of the compound.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (br s, 3H), 3.01 (br s, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 12H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₈H₁₉BNO₂ [M + H]⁺ 172.1505; found 172.1509.

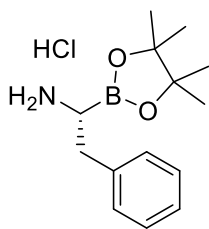
(R)-Leu-Bpin × HCl (SH-253)

Following the general procedure with **SH-250** (363.4 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq) and 4 M HCl in 1,4-dioxane (1.0 eq), the title compound (251.7 mg, 1.01 mmol, 88%) was obtained as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 85.1, 38.6, 25.2, 25.1, 24.7, 22.6, 22.5 ppm.

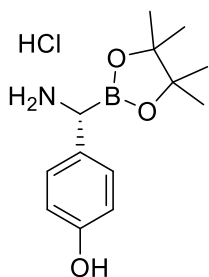
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₁H₂₅BNO₂ [M + H]⁺ 214.1975; found 214.1983.

(R)-Phe-Bpin \times HCl (**SH-052**)

The general procedure was followed with **SH-033** on 0.700 mmol scale. After precipitation in hexanes/ether 2:1, the product was obtained as a colorless solid (0.148 g, 0.521 mmol, 74%) containing B₂pin₂ impurities. The title compound could not be purified by flash chromatography or RP-HPLC, indicating instability of the compound.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br s, 3H), 7.38 – 7.19 (m, 5H), 3.30 – 3.16 (m, 3H), 1.18 (d, J = 4.4 Hz, 12H) ppm.

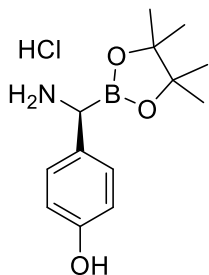
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₄H₂₃BNO₂ [M + H]⁺ 248.1819; found 248.1818.

(R)-Phg(4-OH)-Bpin \times HCl (**JN-51**)

The general procedure was followed with **JN-49** (0.180 g, 0.510 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound (0.088 g, 0.309 mmol, 61%) as a pale yellow solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis. NOTE: The product was found be unstable and only degradation products were found after 24 hours at 0°C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (s, 6H) ppm.

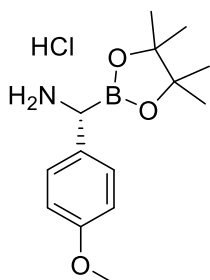
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₂₁BNO₃ [M – NH₂]⁺ 233.1346; found 233.1348.

(S)-Phg(4-OH)-Bpin \times HCl (**JN-50**)

The general procedure was followed with **JN-48** (0.097 g, 0.275 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound (0.059 g, 0.207 mmol, 75%) as a pale yellow solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis. NOTE: The product was found be unstable and only degradation products were found after 24 hours at 0°C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.27 (s, 6H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₃H₂₁BNO₃ [M + H]⁺ 250.1611; found 250.1613.

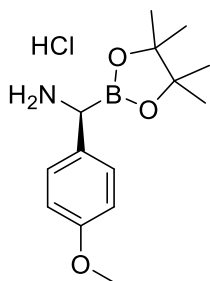
(R)-Phg(4-OMe)-Bpin \times HCl (JN-28)

The general procedure was followed on 0.545 mmol scale with **JN-26** to obtain the title compound (141.0 mg, 0.471 mmol, 86%) as a colorless solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (br s, 3H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.19 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 130.5, 126.3, 114.7, 85.5, 55.2, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 264.1768; found 264.1763.

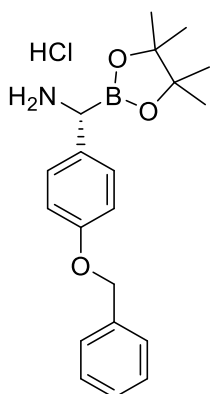
(S)-Phg(4-OMe)-Bpin \times HCl (JN-27)

The general procedure was followed on 0.545 mmol scale with **JN-25** to obtain the title compound (113.0 mg, 0.377 mmol, 69%) as a colorless solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.19 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 130.5, 126.3, 114.6, 85.5, 55.2, 24.7 ppm.

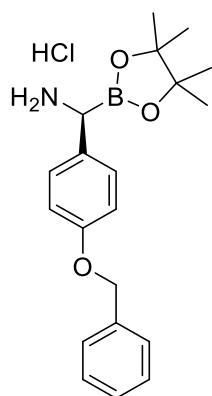
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 264.1768; found 264.1764.

(R)-Phg(4-OBn)-Bpin \times HCl (JN-47)

The general procedure was followed with **JN-43** (0.037 g, 0.083 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound (17.0 mg, 0.045 mmol, 55%) as a colorless solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.51 – 7.28 (m, 7H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 12H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340.2082; found 340.2058.

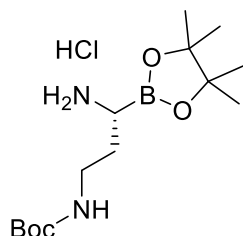
(S)-Phg(4-OBn)-Bpin \times HCl (JN-37)

The general procedure was followed on 0.226 mmol scale with **JN-36** to obtain the title compound (41.0 mg, 0.109 mmol, 48%) as a pale brown solid. Gratitude is owed to JUDITH NOTBOHM for assistance in the synthesis.¹³⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br s, 3H), 7.45 – 7.26 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.16 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 137.0, 130.5, 128.7, 128.1, 127.7, 126.6, 115.5, 85.5, 70.1, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₇BNO₃ [M + H]⁺ 340.2082; found 340.2069.

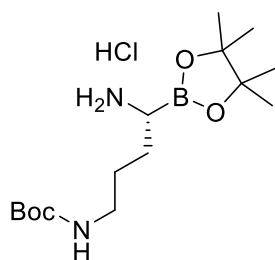
(R)-Dab(Boc)-Bpin \times HCl (IK-15)

The general procedure was followed with **IK-11** (1.30 g, 3.21 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid (0.809 g, 2.40 mmol, 75%). Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 3H), 5.57 (s, 1H), 3.51 – 3.13 (m, 2H), 3.08 – 2.82 (m, 1H), 2.16 – 1.80 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (s, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 85.3, 79.2, 36.9, 29.1, 28.5, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₄H₃₀BN₂O₄ [M + H]⁺ 301.2296; found 301.2308.

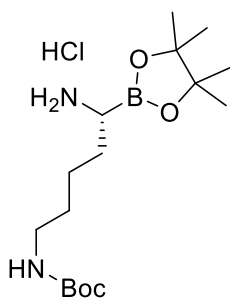
(R)-Orn(Boc)-Bpin \times HCl (IK-21)

The general procedure was followed with **IK-19** (0.800 g, 1.91 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid containing impurities of B₂pin₂ (0.550 g of **IK-21** according to ¹H NMR, 1.57 mmol, 82%). The product could not be isolated by precipitation in mixtures of ether/*n*-hexane and was therefore used as a crude material.

Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.13 (m, 3H), 5.58 – 5.56 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.94 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 12H) ppm.

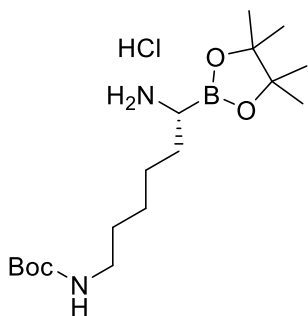
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₅H₃₂BN₂O₄ [M + H]⁺ 315.2452; found 315.2460.

(R)-Lys(Boc)-Bpin \times HCl (IK-26)

The general procedure was followed with **IK-24** (0.728 g, 1.68 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid containing impurities of B₂pin₂ (0.489 g of **IK-26** according to ¹H NMR, 1.34 mmol, 80%). The product could not be isolated by precipitation in mixtures of ether/*n*-hexane and was therefore used as a crude material. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 3H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 12H) ppm.

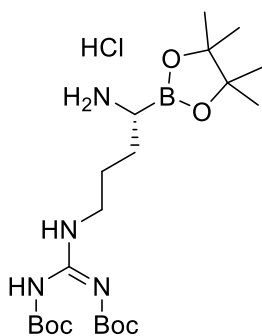
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₆H₃₄BN₂O₄ [M + H]⁺ 329.2609; found 329.2615.

(R)-h-Lys(Boc)-Bpin \times HCl (IK-27)

The general procedure was followed with **IK-25** (1.33 g, 2.98 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid containing impurities of B₂pin₂ (80% purity based on ¹H-NMR, 0.536 g of **IK-27**, 1.20 mmol, 40%). The product could not be isolated by precipitation in mixtures of ether/*n*-hexane and was therefore used as a crude material. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.22 (s, 3H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 – 1.33 (m, 2H), 1.27 (s, 12H) ppm.

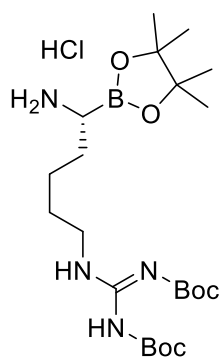
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₇H₃₆BN₂O₄ [M + H]⁺ 343.2766; found 343.2782.

(R)-Arg(Boc)₂-Bpin \times HCl (SH-069)

The general procedure was followed with **SH-067** (0.648 g, 1.16 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid (0.668 g, quant.) containing impurities of B₂pin₂. The product could not be purified by precipitation in mixtures of ether/hexanes and was therefore directly used in the subsequent step.

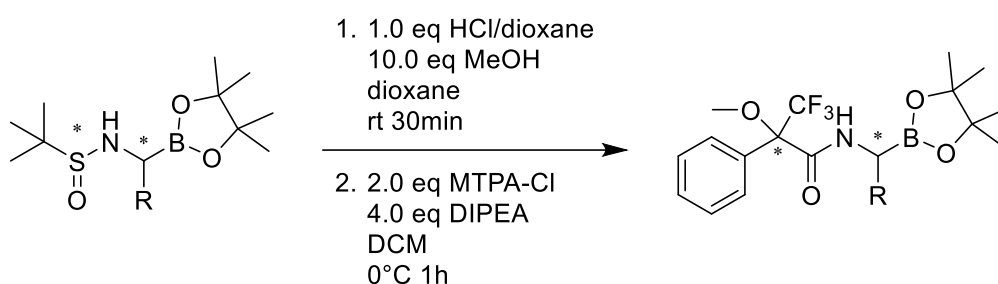
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.38 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.10 (s, 3H), 3.53 – 3.28 (m, 2H), 3.19 – 2.94 (m, 1H), 2.01 – 1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 12H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₁H₄₂BN₄O₆ [M + H]⁺ 457.3196; found 457.3204.

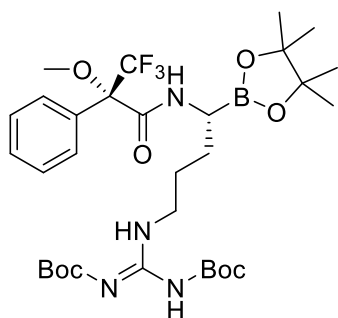
(R)-h-Arg(Boc)₂-Bpin × HCl (SH-070)

The general procedure was followed with **SH-068** (0.643 g, 1.12 mmol, 1.0 eq) to obtain the title compound as a pale yellow solid (0.639 g, quant.) containing impurities of B₂pin₂. The product could not be purified by precipitation in mixtures of ether/hexanes and was therefore directly used in the subsequent step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₂H₄₄BN₄O₆ [M + H]⁺ 471.3352; found 471.3358.

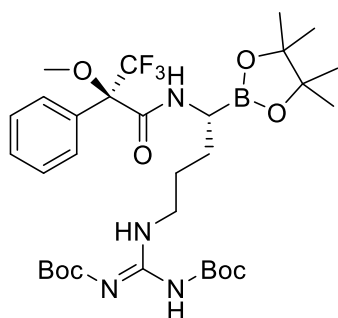
General procedure for the determination of optical purity by preparation of MTPA amides³⁷

The respective *tert*-butylsulfinyl-protected α -aminoboronate was dissolved in 1,4-dioxane (~ 20 mL/mmol) in an oven-dried vial under nitrogen. MeOH (10.0 eq) was added to the solution, followed by the dropwise addition of 4.0 M HCl in dioxane (1.0 eq). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 min before it was directly concentrated under reduced pressure. The resulting amine hydrochloride salt was triturated with a mixture of hexanes/ether (2:1, v/v). The amine hydrochloride (1.0 eq) was then dissolved in methylene chloride (~ 40 mL/mmol) and cooled to 0°C. DIPEA (4.0 eq) was added, followed by the addition of (*S*)-(+)- or (*R*)-(–)-MTPA chloride (2.0 eq), and the resulting mixture was stirred for one hour at 0°C. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 5% NaHSO₄ (2x), 8% NaHCO₃ (2x) and saturated NaCl (1x) solutions. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Diastereomeric ratios were determined by ¹⁹F NMR of the unpurified material after addition of 20 μ L of trifluoroacetic acid as internal standard.

(*S,R*)-MTPA-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-557)

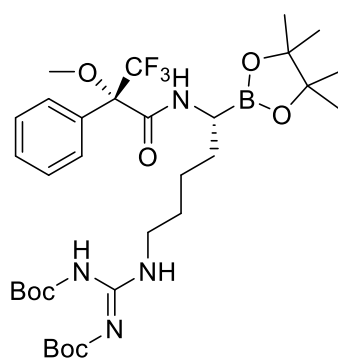
The general procedure was followed with **SH-069** (0.015 g, 0.027 mmol, 1.0 eq) and (*R*)-(-)-MTPA chloride (10.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq) to obtain the crude title compound (19.2 mg, quant.) as a colorless oil. A diastereomeric ratio of 5.7:1 was determined by ^{19}F NMR.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 1.75 – 1.50 (m, 4H), 1.48 (t, J = 1.9 Hz, 18H), 1.26 – 1.18 (m, 12H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68.77 (major diastereomer), -68.94 (minor diastereomer) ppm. MS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 673.4, found 673.4.

(*R,R*)-MTPA-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-558)

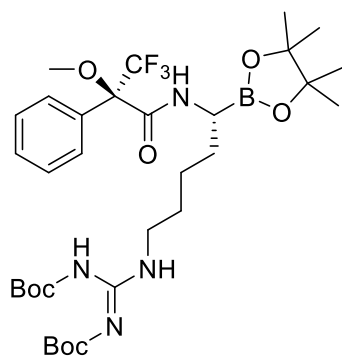
The general procedure was followed with **SH-069** (0.015 g, 0.027 mmol, 1.0 eq) and (*S*)-(+)-MTPA chloride (10.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq) to obtain the crude title compound (23.7 mg, quant.) as a colorless oil. A diastereomeric ratio of 4.9:1 was determined by ^{19}F NMR.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68.78 (minor diastereomer), -68.95 (major diastereomer) ppm. MS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 673.4, found 673.4.

(*S,R*)-MTPA-*h*-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-559)

The general procedure was followed with **SH-070** (0.015 g, 0.026 mmol, 1.0 eq) and (*R*)-(-)-MTPA chloride (9.8 μ L, 0.052 mmol, 2.0 eq) to obtain the crude title compound (23.4 mg, quant.) as a colorless oil. A diastereomeric ratio of 5.0:1 was determined by ^{19}F NMR.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68.80 (major diastereomer), -68.95 (minor diastereomer). MS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 687.4, found 687.4.

(R,R)-MTPA-*h*-Arg(Boc)₂-Bpin (SH-560)

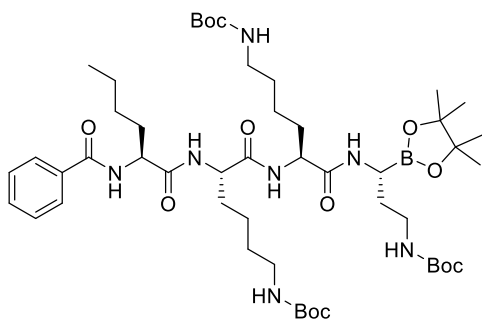
The general procedure was followed with **SH-070** (0.015 g, 0.027 mmol, 1.0 eq) and (*S*)-(+)-MTPA chloride (9.8 μ L, 0.052 mmol, 2.0 eq) to obtain the crude title compound (17.4 mg, 97%) as a colorless oil. A diastereomeric ratio of 3.8:1 was determined by ^{19}F NMR.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68.81 (minor diastereomer), -68.96 (major diastereomer) ppm.

MS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 687.4, found 687.4.

Exemplary fragment condensations

Fragment condensations to obtain final peptide-boronic acids have been described by IVAN KOSOLAPOV,¹³² JUDITH NOTBOHM¹³⁰ and ALISA NUSSBAUMER.¹³³ Condensations were usually successful when using COMU or IBCF as coupling reagents, as described in section 3.1. Peptide sequences for solution couplings were synthesized on CTC-resin by applying standard Fmoc-based SPPS as described in the literature.²⁰⁹

Bz-Nle-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Dab(Boc)-Bpin (IK-31)

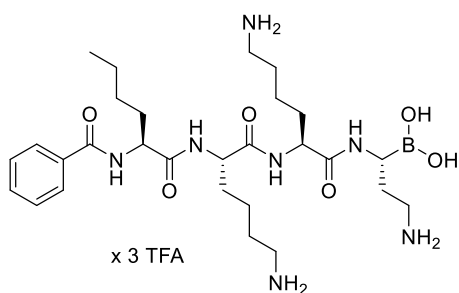
According to a literature-known procedure,¹⁸⁵ **IK-15** (24.3 mg, 0.072 mmol, 1.0 eq), Bz-Nle-Lys(Boc)-Lys(Boc)-OH (50.0 mg, 0.072 mmol, 1.0 eq), COMU (40.0 mg, 0.094 mmol, 1.3 eq) and NMM (15.9 μ L, 0.145 mmol, 2.0 eq) were used to obtain the title compound (56.0 mg, 0.058 mmol, 80%) as a pale yellow solid that was directly used in the next step. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{84}\text{BN}_7\text{O}_{12}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 996.6172; found 996.6300.

Bz-Nle-Lys-Lys-Dab-B(OH)₂ \times 3 TFA (IK-33)

Compound **IK-31** (56.0 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (1.8 mL). After the addition of trifluoroacetic acid (0.2 mL), the resulting solution was stirred at room temperature for 4.5 hours. Volatiles were removed *in vacuo* and the resulting crude compound

6.2. Synthesis of α -aminoboronates via asymmetric borylation and fragment condensation

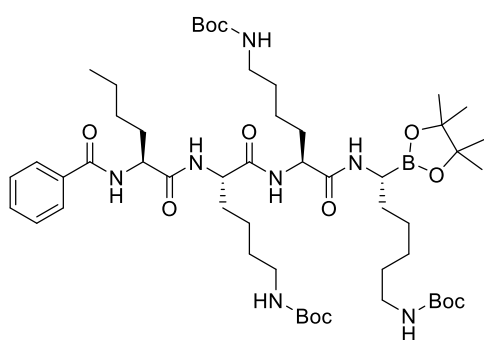


was purified by RP-HPLC to obtain the title compound (14.8 mg, 0.016 mmol, 28%) as a colorless solid. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

HRMS before RP-HPLC (ESI, m/z): Calcd for $C_{34}H_{61}BN_7O_6$ [$M + H$]⁺ 674.4777; found 674.4765.

HRMS after RP-HPLC (ESI, m/z): Calcd for $C_{28}H_{49}BN_7O_5$ [$M - H_2O + H$]⁺ 574.3888; found 574.3869. (free boronic acid)

Bz-Nle-Lys(Boc)-Lys(Boc)-*h*-Lys(Boc)-Bpin (IK-37)

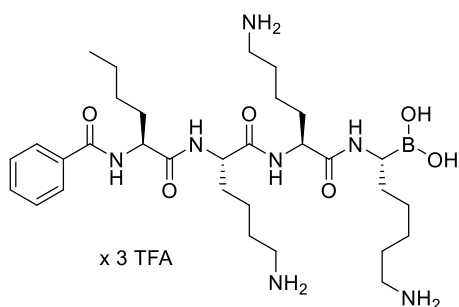


According to a literature-known procedure,¹⁸⁵ **IK-27** (21.9 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq), Bz-Nle-Lys(Boc)-Lys(Boc)-OH (40.0 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq), COMU (32.0 mg, 0.075 mmol, 1.3 eq) and NMM (12.7 μ L, 0.116 mmol, 2.0 eq) were used to obtain the title compound (42.0 mg, 0.041 mmol, 71%) as a colorless solid that was directly used in the next step. Gratitude

is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{52}H_{90}BN_7O_{12}Na$ [$M + Na$]⁺ 1038.6642; found 1038.6646.

Bz-Nle-Lys-Lys-*h*-Lys-Bpin \times 3 TFA (IK-39)



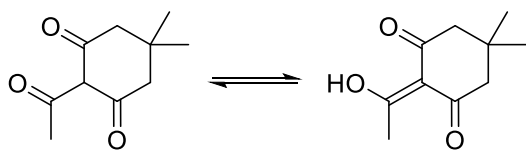
Compound **IK-37** (42.0 mg, 0.041 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (1.8 mL). After the addition of trifluoroacetic acid (0.2 mL), the resulting solution was stirred at room temperature for 5 hours. Volatiles were removed *in vacuo* and the resulting crude compound was purified by RP-HPLC to obtain the title

compound (4.6 mg, 0.005 mmol, 16%) as a colorless solid. Gratitude is owed to IVAN KOSOLAPOV for assistance in the synthesis.¹³²

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{31}H_{55}BN_7O_5$ [$M - H_2O + H$]⁺ 616.4358; found 616.4347.

6.3. Synthesis of boronic acid-immobilizing solid supports

2-Acetyldimedone (Dde-OH, SH-114)

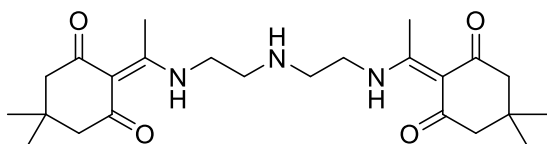


Under a nitrogen atmosphere, 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (2.04 g, 14.6 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 12 mL methylene chloride. DMAP (0.356 g, 2.91 mmol, 0.2 eq) and DIPEA (4.97 mL, 29.1 mmol, 2.0 eq) were added and the resulting orange solution was stirred for 10 minutes, before acetic anhydride (1.78 mL, 18.9 mmol, 1.3 eq) was added dropwise. After stirring for 48 hours, the resulting red solution was concentrated *in vacuo* and coevaporated twice with toluene. The crude residue was redissolved with ethyl acetate, washed three times with 1 N HCl_{aq} and the organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ to give an orange oil that was further purified by flash chromatography using a gradient of cyclohexane and ethyl acetate. The title compound was obtained as a colorless solid (1.78 g, 9.77 mmol, 67%) as a mixture of tautomers. Spectroscopic data matches the literature.²¹⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.07 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.6, 198.0, 195.3, 112.5, 52.6, 47.0, 30.8, 28.7, 28.3 ppm.

bis-Dde-diethylene triamine (SH-117)

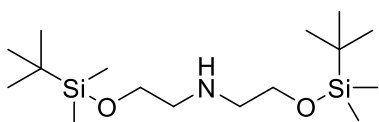


A solution of **SH-114** (Dde-OH, 1.50 g, 8.23 mmol, 2.0 eq) in 5 mL methylene chloride was added dropwise to a solution of diethylene triamine (0.425 g, 4.12 mmol, 1.0 eq) in methylene chloride (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight before it was concentrated *in vacuo*. The crude residue was further purified by flash chromatography using a gradient of DCM and MeOH to obtain the title compound as a colorless solid (1.899 g, quant.). Spectroscopic data matches the literature.²¹¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.49 (s, 1H), 3.52 (q, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.36 (s, 8H), 1.03 (s, 12H) ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₄H₃₈N₃O₄ [M + H]⁺ 432.2857; found 432.2862.

bis-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)amine (SH-120)



Diethanolamine (0.700 g, 6.66 mmol, 1.0 eq) and 1*H*-imidazole (0.907 g, 13.3 mmol, 2.0 eq) were dissolved in 10 mL DMF. TBS chloride (2.01 g, 13.3 mmol, 2.0 eq), dissolved in 5 mL

DMF, was added dropwise. The formation of a colorless precipitate was observed, which dissolved upon addition of 5 mL DCM. The resulting mixture was stirred overnight and methylene chloride was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between water and ether and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and dried *in vacuo* to give a crude residue that was further purified by flash chromatography. The title compound was obtained as a colorless solid (0.845 g, 2.53 mmol, 38%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 – 3.68 (m, 4H), 2.77 – 2.68 (m, 4H), 0.89 (s, 18H), 0.06 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 62.7, 51.9, 26.1, 18.5, -5.2 ppm.

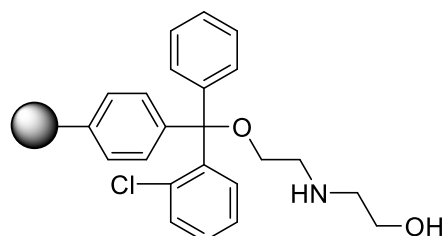
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 334.2592; found 334.2607.

Determination of resin loading capacity by proton NMR analysis

The maximum loading capacity of resins was determined by quantitative acidic cleavage of the linker molecule (diethanolamine or diethylene triamine) from a sample of the dried resin and comparison of signal integrals to an external reference.

An exact amount of vacuum-dried resin was weighed into an NMR tube. Trifluoroacetic acid (500 μL) and $\text{DMSO-}d_6$ (200 μL) were added and the resulting suspension was placed in an ultrasonic bath for 30 minutes. An exact amount of the native linker molecule was weighed into a second NMR tube. Trifluoroacetic acid (500 μL) and $\text{DMSO-}d_6$ (200 μL) were added and the resulting solution was mixed to homogeneity. The resin loading capacity could be calculated by comparing the integral ratio of the $\text{DMSO-}d_6$ signal and an isolated signal of the linker molecule.

O-Linked DEAM CTC resin (SH-113)



$B = 0.98$ mmol/g

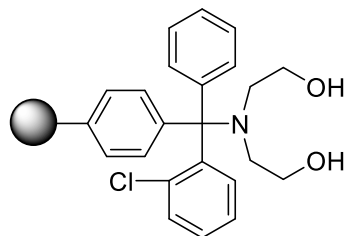
2-Chlorotrityl chloride resin (max. loading capacity: 1.60 mmol/g, 0.32 mmol, 200 mg) was transferred to a 5 mL polypropylene syringe equipped with a polyethylene frit and swollen in 2 mL of methylene chloride for 10 min. Diethanolamine (2.0 eq, 0.64 mmol, 0.067 g, 62 μL) and DIPEA (2.0 eq, 0.64 mmol, 0.083 g, 109 μL) were added

as a solution in DCM/DMF 1:1 (2 mL), resulting in an immediate change of color of the resin to dark orange. The resulting suspension was shaken at ambient temperature overnight and washed with DMF (3x) and DCM (3x). Unreacted linkers were capped by shaking the resin in

6.3. Synthesis of boronic acid-immobilizing solid supports

a solution of DCM/MeOH/DIPEA (80:15:5) for one hour, exchanging the capping solution every 20 minutes. The resin was washed with DMF, MeOH and DCM (3x each) and dried *in vacuo* to give a pale yellow resin with a loading capacity of 0.98 mmol/g.

N-Linked DEAM CTC resin (SH-121)

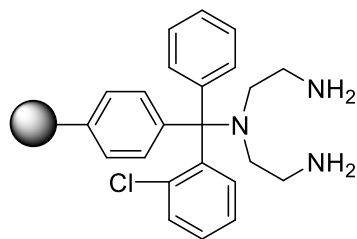


B = 0.35 mmol/g

2-Chlorotrityl chloride resin (max. loading capacity: 1.60 mmol/g, 0.800 mmol, 500 mg) was transferred to a 10 mL polypropylene syringe equipped with a polyethylene frit and swollen in 5 mL of methylene chloride for 10 min. **SH-120** (2.0 eq, 1.60 mmol, 0.534 g) and DIPEA (2.0 eq, 1.60 mmol, 0.207 g, 273 μ L) were added as a solution in methylene chloride (5 mL), resulting in a change

of color of the resin to red after several minutes. The resulting suspension was shaken at ambient temperature overnight and washed with DMF (3x) and DCM (3x). Unreacted linkers were capped by shaking the resin in a solution of DCM/MeOH/DIPEA (80:15:5) for 90 minutes, exchanging the capping solution every 30 minutes. The resin was washed with DCM (6x) and THF (3x), a TBAF solution (1 M in THF, 3 mL) was added and the suspension was shaken overnight. After washing with THF, DMF and DCM (6x each), it was dried *in vacuo* to give a pale yellow resin with a loading capacity of 0.35 mmol/g.

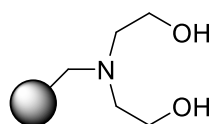
N-Linked diethylene triamine CTC resin (SH-119)



B = 0.40 mmol/g

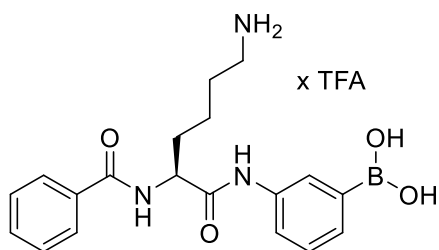
2-Chlorotrityl chloride resin (max. loading capacity: 1.60 mmol/g, 1.0 eq, 0.80 mmol, 500 mg) was transferred to a 10 mL polypropylene syringe equipped with a polyethylene frit and swollen in 5 mL of methylene chloride for 10 min. **SH-117** (2.0 eq, 1.60 mmol, 0.691 g) and DIPEA (2.0 eq, 1.60 mmol, 0.207 g, 273 μ L) were added as a solution in DCM (5 mL). The resulting

suspension was shaken at ambient temperature overnight and washed with DMF (3x) and DCM (3x). Unreacted linkers were capped by shaking the resin in a solution of DCM/MeOH/DIPEA (80:15:5) for 90 minutes, exchanging the capping solution every 30 minutes. The resin was washed with DCM (6x) and DMF (3x). For deprotection of Dde groups, the resin was shaken in a hydrazine solution (2% in DMF) for two hours, exchanging the solution every 30 minutes. The resin was washed with DMF and DCM (6x each) and dried *in vacuo* to give a pale yellow product with a loading capacity of 0.40 mmol/g.

DEAM-PS resin (SH-161)⁵⁷

B = 1.48 mmol/g

Chloromethyl polystyrene resin (Merrifield Cl resin, max. loading capacity: 1.25 mmol/g, 0.66 mmol, 528 mg) was transferred to a 10 mL polypropylene syringe equipped with a polyethylene frit and swollen in 5 mL of dry NMP for 30 minutes. Diethanolamine (20.0 eq, 13.2 mmol, 1.388 g, 1.273 mL) was added as a solution in dry NMP (5 mL) and the mixture was shaken for 10 minutes, before sodium iodide (5.0 eq, 3.30 mmol, 0.495 g) was added as a solid. The suspension was shaken for 49 hours, the resin was washed with THF/H₂O 2:1 (5x), DMF/NEt₃ 1:1 (5x), THF (3x) and DCM (5x) and dried *in vacuo* for 72 hours to give 581.1 mg of a colorless resin with a theoretical loading capacity of 1.48 mmol/g, determined by increase in weight.

Bz-Lys-3-NH₂-PhB(OH)₂ × TFA (SH-189-LB)

A: Synthesis on 1-glycerol resin: On 0.120 mmol scale, a literature-known procedure⁵⁹ was followed to obtain the title compound as a colorless solid (42.88 mg, 0.089 mmol, 74%).

B: Synthesis on DEAM-PS resin (SH-161): On 0.120 mmol scale, a literature-known procedure⁵⁷ was followed to obtain the title compound as a colorless solid (10.26 mg, 0.021 mmol, 18%). Gratitude is owed to LENNART BRACK for assistance in the synthesis.¹³⁷

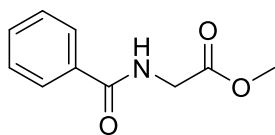
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 4H), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.7, 166.6, 138.1, 134.0, 131.3, 129.1, 128.2, 127.6, 127.5, 125.4, 121.3, 54.1, 38.7, 31.0, 26.7, 22.8 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₉H₂₅BN₃O₄ [M + H]⁺ 370.1936; found 370.1928.

6.4. Synthesis of aminoboronates and deprotection experiments

Methyl hippurate (SH-134)



According to a literature-known method,¹⁸⁵ benzoic acid (1.00 g, 8.19 mmol, 1.0 eq), H-Gly-OMe·HCl (1.03 g, 8.19 mmol, 1.0 eq) and COMU (3.86 g, 9.01 mmol, 1.1 eq) were used to obtain the title compound as a colorless oil (1.170 g, 6.06 mmol, 74%). The spectroscopic data matches the literature.²¹²

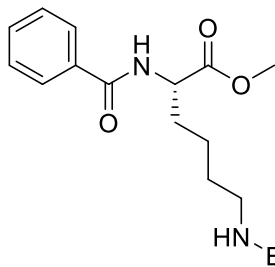
TLC: R_f = 0.24 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 6.84 – 6.57 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 167.6, 133.8, 132.0, 128.8, 127.2, 52.6, 41.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₀H₁₁NO₃Na [M + Na]⁺ 216.0631; found 216.0632.

Bz-Lys(Boc)-OMe (SH-139)



According to a literature-known method,¹⁸⁵ benzoic acid (0.600 g, 4.91 mmol, 1.0 eq), H-Lys(Boc)-OMe·HCl (1.46 g, 4.91 mmol, 1.0 eq) and COMU (2.32 g, 5.41 mmol, 1.1 eq) were used to obtain the title compound as a pale yellow oil (1.72 g, 4.71 mmol, 96%). The spectroscopic data is consistent with the literature.²¹³

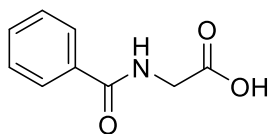
TLC: R_f = 0.36 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 11H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 167.3, 156.2, 134.0, 131.9, 128.7, 127.3, 79.3, 52.7, 52.5, 40.2, 32.4, 29.8, 28.5, 22.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₉H₂₈N₂O₅Na [M + Na]⁺ 387.1901; found 387.1901.

Hippuric acid (SH-135)



To a solution of **SH-134** (1.17 g, 6.06 mmol, 1.0 eq) in THF (50 mL) was added a cold LiOH solution (1 M in water, 30 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min, before it was acidified with 1 N HCl_{aq} to pH ~ 2. THF was removed under reduced pressure, the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated NaCl

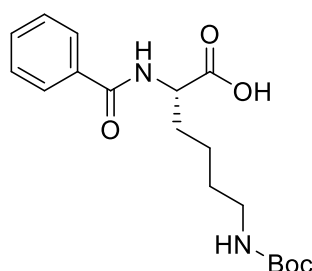
solution, dried over anhydrous MgSO_4 and *in vacuo* to give the title compound as a colorless foam (1.15 g, quant.). The spectroscopic data matches the literature.²¹⁴

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.5, 170.2, 134.2, 133.6, 130.2, 128.5, 42.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 178.0510; found 178.0507.

Bz-Lys(Boc)-OH (SH-140)



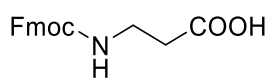
To a solution of **SH-139** (1.72 g, 4.71 mmol, 1.0 eq) in THF (50 mL) was added a cold LiOH solution (1 M in water, 50 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min, before it was acidified with 1 N HCl_{aq} to pH ~ 2 . The resulting precipitate was collected, washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound as a colorless foam (1.62 g, 4.62 mmol, 98%). The spectroscopic data is consistent with the literature.²¹³

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 2H), 1.47 – 1.27 (m, 13H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.8, 166.5, 155.5, 134.0, 131.3, 128.2, 127.4, 77.3, 52.6, 39.6, 30.3, 29.1, 28.2, 23.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 349.1769; found 349.1780.

N-Fmoc- β -alanine (SH-157)



In a 250 mL round-bottom flask, β -alanine (2.00 g, 22.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in acetonitrile and water, 40 mL each. To this solution were added sodium bicarbonate (5.66 g, 67.4 mmol, 3.0 eq) and Fmoc-*N*-hydroxysuccinimide ester (Fmoc-OSu, 8.34 g, 24.7 mmol, 1.1 eq). After stirring at room temperature overnight, the solution was acidified with to pH 1 with 1 N HCl_{aq} , the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3 \times 50 mL), the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo* to obtain *N*-Fmoc- β -alanine (6.96 g, 22.4 mmol, 99%) as a colorless solid.

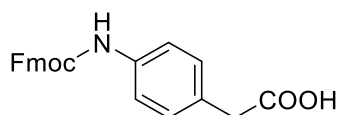
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta =$ 12.19 (bs, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (m, 3H), 4.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.19 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm.

6.4. Synthesis of aminoboronates and deprotection experiments

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.7, 156.0, 143.9, 140.7, 127.6, 127.0, 125.1, 120.1, 65.3, 46.7, 36.5, 34.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 310.1085; found 310.1079.

***N*-Fmoc-4-aminophenylacetic acid (SH-158)**



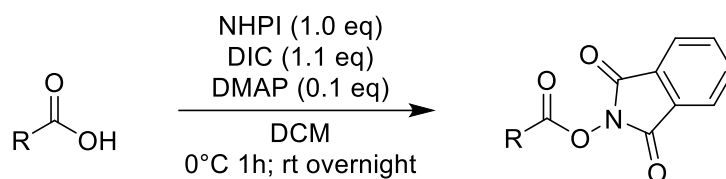
4-Aminophenylacetic acid (1.50 g, 9.92 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a water/acetonitrile mixture (1:1 v/v, 80 mL) and cooled to 0°C . Sodium bicarbonate (2.50 g, 29.8 mmol, 3.0 eq) and Fmoc-*N*-hydroxysuccinimide ester (Fmoc-OSu, 3.68 g, 10.9 mmol, 1.1 eq) were added subsequently. After one hour at 0°C the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was acidified to pH 1 with 1 N HCl_{aq} , the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3 \times 50 mL), the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo* to obtain *N*-Fmoc-4-aminophenylacetic acid (3.39 g, 9.08 mmol, 92%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.24 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 6H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.48 (s, 2H) ppm.

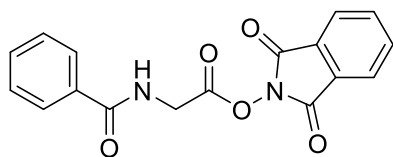
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.8, 153.4, 143.8, 140.8, 137.5, 129.6, 129.0, 127.7, 127.1, 125.1, 120.2, 118.2, 65.5, 46.6, 40.0 (overlaps with solvent signal) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 372.1241; found 372.1220.

*General procedure for the preparation of N-(Acyloxy)phthalimides*¹⁴⁵



A round-bottom flask was charged with the respective carboxylic acid (1.0 eq), *N*-hydroxyphthalimide (NHPI, 1.0 eq) and DMAP (0.1 eq) were added. After the addition of methylene chloride (~ 5 mL/mmol), the mixture was cooled to 0°C and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction was stirred for one hour at 0°C and at room temperature overnight. The resulting precipitate was filtered and washed with additional methylene chloride. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography using silica and cyclohexane/ethyl acetate gradients.

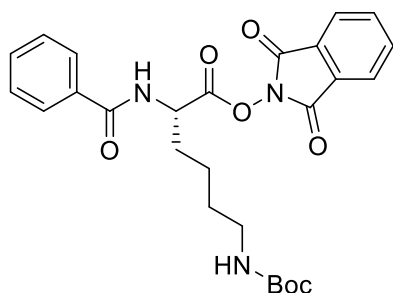
Bz-Gly-OHPI (SH-136)

On 6.06 mmol scale, **SH-135** was converted into its NHPI ester by following the general procedure. Further purification by flash chromatography with a gradient of cyclohexane and ethyl acetate furnished the title compound (824 mg, 2.54 mmol, 42%) as a colorless solid. The spectroscopic data is consistent with the literature.²¹⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.86 – 7.77 (m, 4H), 7.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.68 – 6.52 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 167.1, 161.6, 135.1, 133.4, 132.3, 128.9, 128.9, 127.3, 124.3, 39.7 ppm.

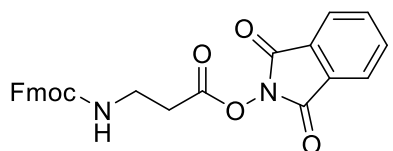
HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₇H₁₂N₂O₅Na [*M* + Na]⁺ 347.0638; found 347.0656.

Bz-Lys(Boc)-OHPI (SH-141)

On 4.58 mmol scale, **SH-140** was converted into its NHPI ester by following the general procedure. Purification by flash chromatography with a gradient of cyclohexane and ethyl acetate furnished the title compound **SH-141** (1.586 g, 3.20 mmol, 70%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.75 (m, 6H), 7.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 1H), 5.33 – 5.14 (m, 1H), 4.85 – 4.64 (m, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.40 (s, 9H) ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₇Na [*M* + Na]⁺ 518.1898; found 518.1900.

N-Fmoc-β-alanine NHPI ester (SH-159)

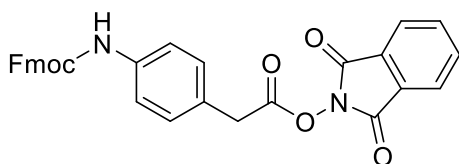
On 12.8 mmol scale, **SH-157** was converted into the respective NHPI ester by following the general procedure. Purification by flash chromatography with a gradient of cyclohexane and ethyl acetate furnished the title compound **SH-159** (5.04 g, 11.0 mmol, 86%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 162.0, 156.4, 144.0, 141.4, 135.0, 128.9, 127.8, 127.2, 125.3, 124.2, 120.1, 67.1, 47.3, 36.8, 32.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{26}H_{20}N_2O_6Na$ $[M + Na]^+$ 479.1214; found 479.1192.

N-Fmoc-4-aminophenylacetic acid NHPI ester (SH-160)



On 2.81 mmol scale, **SH-158** was converted into the respective NHPI ester by following the general procedure. Purification by flash chromatography with a gradient of cyclohexane and ethyl acetate furnished the

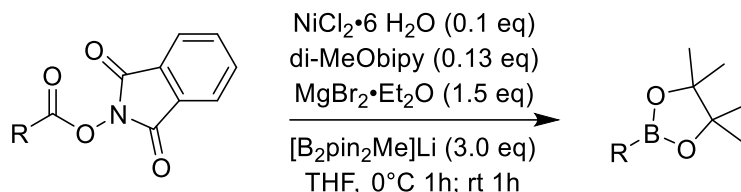
title compound **SH-160** (1.10 g, 2.12 mmol, 76%) as a pale yellow solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 8H), 6.64 (bs, 1H), 4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H) ppm.

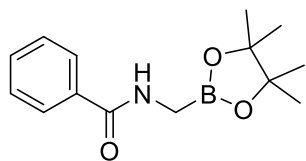
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 162.0, 153.4, 143.8, 141.5, 137.5, 134.9, 130.1, 129.0, 127.9, 127.3, 126.6, 125.1, 124.1, 120.2, 119.2, 67.0, 47.2, 37.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{31}H_{22}N_2O_6Na$ $[M + Na]^+$ 541.1370; found 541.1349.

*General procedure for the Ni-catalyzed decarboxylative borylation*⁴⁰

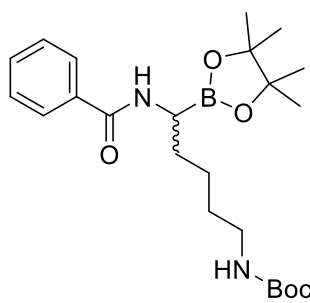


A round-bottom flask was charged with the corresponding NHPI ester (1.0 eq) and $MgBr_2 \cdot OEt_2$ (1.5 eq). After evacuating and flushing the flask with nitrogen for three times, a suspension of $NiCl_2 \cdot 6 H_2O$ (0.1 eq) and 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine (0.13 eq) in stabilized THF (4 mL/mmol), prepared 24 hours prior to use, was added. The suspension was stirred for 10 minutes at room temperature and then cooled to $0^\circ C$. Afterwards, a suspension of pre-complexed $[B_2pin_2Me]Li$ (3.0 eq) in stabilized THF (5 mL/mmol), prepared one hour prior to use, was added in one portion. The resulting mixture was stirred for one hour at $0^\circ C$ and for one additional hour at ambient temperature. The suspension was diluted with ether (~50 mL/mmol) and filtered through a short pad of celite and silica gel. After washing with additional the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was either directly used in the next step or purified by flash chromatography on silica gel using gradients of cyclohexane and ethyl acetate, if possible.

Bz-Gly-Bpin (SH-137)

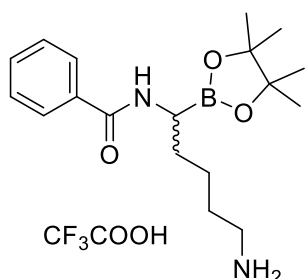
On 1.50 mmol scale, the general procedure was followed with **SH-136** to obtain the title compound as a pale yellow crude containing B₂pin₂ as an impurity. After workup, the crude compound was found to decompose on silica gel and could not be further purified. It was therefore used as a crude material in subsequent deprotection experiments.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₄H₂₁BN₂O₃ [M + H]⁺ 262.1612; found 262.1616.

Bz-Lys(Boc)-Bpin (SH-142)

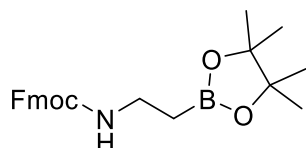
On 3.20 mmol scale, the general procedure was followed with **SH-141** to obtain the title compound as a pale yellow crude material (3.83 g) containing B₂pin₂ as an impurity. After workup, the crude compound was found to decompose on silica gel and could not be further purified. It was therefore used as a crude material in subsequent deprotection experiments.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₃H₃₇BN₂O₅Na [M + Na]⁺ 455.2692; found 455.2710.

Bz-Lys-Bpin × TFA (SH-143)

Crude **SH-142** (3.83 g, 3.20 mmol based on **SH-141**) was dissolved in methylene chloride (27 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at ambient temperature overnight and volatiles were removed *in vacuo* to obtain the title compound **SH-143** as a pale yellow crude that was directly used in the subsequent step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₈H₃₀BN₂O₃ [M + H]⁺ 333.2347; found 333.2339.

N-Fmoc-(2-aminoethyl)boronic acid pinacol ester (SH-162)

The general procedure was followed with **SH-159** on 2.63 mmol scale. The crude product was purified by flash column chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35, m/m) to obtain the title compound as a colorless oil (349.5 mg, 0.89 mmol, 34%).

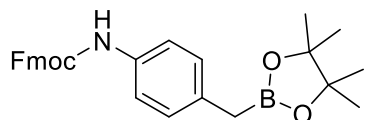
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm.

6.4. Synthesis of aminoboronates and deprotection experiments

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 144.2, 141.4, 127.7, 127.1, 125.2, 120.0, 83.5, 66.6, 47.4, 37.0, 25.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 416.2008; found 416.1998.

Synthesis of *N*-Fmoc(4-aminobenzyl)boronic acid pinacol ester (**SH-163**)

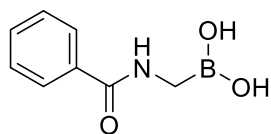


The general procedure was followed with **SH-160** on 2.00 mmol scale. The crude product was purified by flash column chromatography using deactivated silica gel ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/m) to obtain the title compound as a colorless oil (0.673 g, 1.48 mmol, 74%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.23 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 143.6, 141.1, 134.8, 133.5, 129.2, 127.5, 126.9, 124.8, 119.8, 118.9, 83.2, 66.5, 46.9, 24.6 ppm.

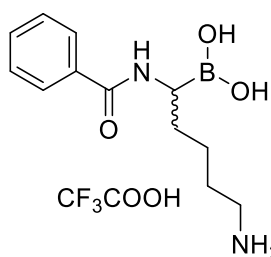
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 478.2165; found 478.2156.

*Selected deprotection experiments***Bz-Gly-B(OH)₂ (SH-138 and SH-144)**

Transesterification with diethanolamine (SH-138): Crude compound **SH-137** was dissolved in ether and diethanolamine (3.0 eq) was added at ambient temperature. No precipitation was observed, only traces of product were identified.

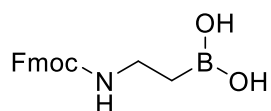
Biphasic transesterification (SH-144): Crude compound **SH-137** (1.00 g, 0.993 mmol based on NMR purity, 1.0 eq) was dissolved in methanol (20 mL) and hexanes (20 mL). 1 M HCl_{aq} (4 mL) and *iso*-butylboronic acid (0.304 g, 2.98 mmol, 3.0 eq) were added and the resulting biphasic mixture was stirred at ambient temperature overnight. Phases were separated and the aqueous phase was washed twice with hexanes and concentrated *in vacuo* to obtain a precipitate. MS analysis showed product formation, however no product could be isolated after HPLC purification.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₈H₉BNO₂ [M – H₂O + H]⁺ 162.0722; found 162.0712.

Bz-Lys-B(OH)₂ × TFA (SH-145)

Crude compound **SH-143** (1.00 g, 3.20 mmol based on **SH-141**, 1.0 eq) was dissolved in methanol (40 mL) and hexanes (40 mL). 1 M HCl_{aq} (8 mL) and *iso*-butylboronic acid (0.652 g, 6.40 mmol, 2.0 eq) were added and the resulting biphasic mixture was stirred at ambient temperature overnight. Phases were separated and the aqueous phase was washed twice with hexanes and concentrated *in vacuo* to obtain a colorless precipitate. MS analysis showed product formation, however no product could be isolated after HPLC purification.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₂H₁₈BN₂O₂ [M – H₂O + H]⁺ 233.1458; found 233.1447.

N-Fmoc-(2-aminoethyl)boronic acid (SH-167 and SH-187-LB)

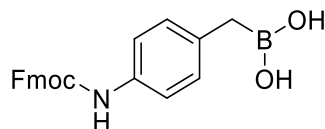
Biphasic transesterification (SH-167): Compound **SH-162** (0.250 g, 0.636 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methanol (30 mL) and hexanes (60 mL). After addition of 1 N HCl_{aq} (5 mL) and *iso*-butylboronic acid (0.227 g, 2.23 mmol, 3.5 eq), the resulting biphasic mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours. The methanolic phase was washed with hexanes and concentrated *in vacuo* to obtain a crude material (194 mg) containing **SH-162** and **SH-167**. A homogenous aliquot of the

material (20.0 mg) was further purified by preparative HPLC to obtain the title compound (2.87 mg, 9.22 μmol , 14%) as a colorless solid.

Transesterification with diethanolamine (SH-187-LB): Compound **SH-162** (0.292 g, 0.742 mmol, 1.0 eq) was dissolved in ether (20 mL) and diethanolamine (0.086 g, 0.816 mmol, 1.1 eq). After stirring for 30 minutes at ambient temperature, the resulting colorless precipitate was filtered and washed with ether. The precipitate was redissolved in 0.1 M HCl_{aq} (20 mL) and ether (20 mL). Phases were separated after 30 minutes and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic phases were washed with saturated NaCl, dried over anhydrous MgSO_4 and *in vacuo* to obtain the title compound (41.0 mg, 0.132 mmol, 18%) as a colorless solid. Gratitude is owed to LENNART BRACK for assistance in the synthesis.¹³⁷

NOTE: The title compound could be obtained in much higher yields by applying the developed monophasic transesterification (**SH-259**, see section 6.5 for details and full characterization).

***N*-Fmoc-(4-aminobenzyl)boronic acid (SH-166)**



Compound **SH-163** (0.390 g, 0.856 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methanol (30 mL) and hexanes (60 mL). After addition of 1 N HCl_{aq} (5 mL) and *iso*-butylboronic acid (0.306 g, 3.00 mmol, 3.5 eq), the resulting biphasic mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours. The methanolic phase was washed with hexanes and concentrated *in vacuo* to obtain a crude material (289 mg) containing **SH-163** and **SH-166**. A homogenous aliquot of the material (20.0 mg) was further purified by preparative HPLC to obtain the title compound (2.43 mg, 6.51 μmol , 12%) as a colorless solid.

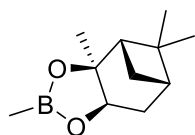
NOTE: The title compound could be obtained in much higher yields by applying the developed monophasic transesterification (**SH-260**, see section 6.5 for details and full characterization).

6.5. Monophasic transesterification experiments

Most of the procedures described in this section are published in: *Organic Letters* **2019**, 21, 3048-3052.¹

Synthesis of precursors

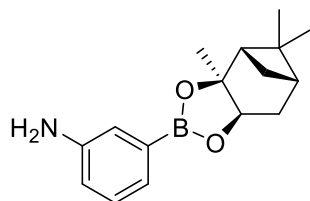
Methylboronic acid pinanediol ester (SH-222)



To a solution of methylboronic acid (0.141 g, 2.36 mmol, 1.2 eq) in methylene chloride (10 mL) was added (+)-pinanediol (0.335 g, 1.97 mmol, 1.0 eq). After stirring for 30 minutes at room temperature, complete conversion was observed on TLC. Volatiles were removed for 30 min under reduced pressure (10 mbar, 60°C water bath temperature) to obtain the title compound as a colorless liquid (330.0 mg, 1.70 mmol, 87%). The compound could be evaporated under reduced pressure (10 mbar, 60°C water bath temperature), indicating the compound's volatility. The analytical data is consistent with the literature.¹⁰⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.27 (s, 3H) ppm.

3-Aminophenylboronic acid pinanediol ester (SH-241-TMS)

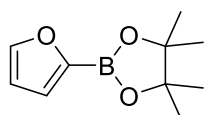


To a solution of 3-aminophenylboronic acid (0.100 g, 0.730 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (10 mL) was added (+)-pinanediol (0.131 g, 0.767 mmol, 1.05 eq) and anhydrous MgSO₄ (0.879 g, 7.30 mmol, 10.0 eq). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was filtered, the filtrate was concentrated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35, m/m) and cyclohexane/ethyl acetate mixtures to obtain the title compound (192.0 mg, 0.708 mmol, 97%) as a pale yellow solid. Gratitude is owed to TIM SARTER for assistance in the synthesis.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 7.4, 2.5, 1.7 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 3.64 (bs, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.9, 128.9, 125.2, 121.3, 118.1, 86.3, 78.3, 51.6, 39.7, 38.3, 35.7, 28.8, 27.3, 26.6, 24.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₆H₂₃BNO₂ [M + H]⁺ 272.1819; found 272.1824.

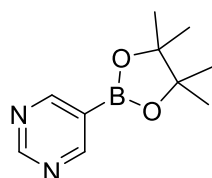
2-Furylboronic acid pinacol ester (SH-224.2)

To a solution of 2-furylboronic acid (0.097 g, 0.862 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (10 mL) was added pinacol (0.102 g, 0.862 mmol, 1.0 eq) and anhydrous MgSO_4 (0.950 g, 7.89 mmol, 9.16 eq). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated to dryness to obtain the title compound (161.8 mg, 0.834 mmol, 97%) as a colorless oil. The analytical data is consistent with the literature.²¹⁶

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 1.35 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 123.3, 110.5, 84.4, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 217.1008; found 217.1020.

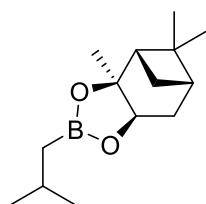
Pyrimidine-5-boronic acid pinacol ester (SH-226)

To a solution of pyrimidine-5-boronic acid (0.113 g, 0.908 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (10 mL) was added pinacol (0.113 g, 0.953 mmol, 1.05 eq) and anhydrous MgSO_4 (1.093 g, 9.08 mmol, 10.0 eq). After stirring at ambient temperature overnight, the reaction mixture was filtered, the filtrate was concentrated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography using deactivated silica gel ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100:35, m/m) and cyclohexane/ethyl acetate mixtures to obtain 174.5 mg (0.847 mmol, 93%) of the title compound as a pale yellow solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 1.36 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 160.7, 84.9, 25.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 207.1301; found 207.1303.

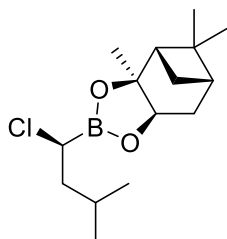
***iso*-Butylboronic acid pinanediol ester (SH-265)¹¹⁵**

To a solution of *iso*-butylboronic acid (0.513 g, 5.03 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (10 mL) was added (+)-pinanediol (0.857 g, 5.03 mmol, 1.0 eq). The solution was stirred at room temperature overnight before the solvent was evaporated. The resulting residue was purified by flash column chromatography using silica gel and cyclohexane/ethyl acetate mixtures (detection at 214 nm) to obtain the title compound (1.051 g, 4.45 mmol, 89%) as a colorless liquid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 85.4, 77.6, 51.4, 39.7, 38.3, 35.8, 28.9, 27.3, 26.7, 25.5, 25.4, 25.1, 24.2 ppm.

(S)-(1-Chloro-3-methylbutyl)boronic acid pinanediol ester (SH-266)¹¹⁵

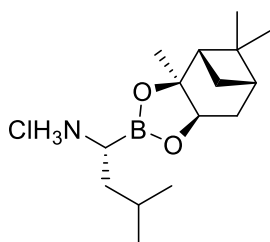


Compound **SH-265** (1.046 g, 4.43 mmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous THF (15 mL) and dry methylene chloride (1.51 g, 17.7 mmol, 4.0 eq) under an argon atmosphere. The solution was cooled to -78°C before a cold LDA solution (1.0 M in THF/hexanes, 5.32 mL, 5.32 mmol, 1.2 eq) was added dropwise within 20 minutes. The reaction was stirred for additional 30 minutes before a cold solution of ZnCl_2 (1.0 M in ether, 7.09 mL, 7.09 mmol, 1.6 eq) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight, concentrated and treated with saturated ammonium chloride solution (30 mL). After stirring for 10 minutes, the aqueous phase was extracted with hexanes (3×30 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After solvent evaporation the title compound (1.228 g, 4.31 mmol, 97%) was obtained as a yellow oil with traces of unreacted starting material as described in the literature.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40 – 4.33 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.43 – 2.17 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 6H), 0.85 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 86.8, 78.6, 51.4, 42.9, 39.5, 38.4, 35.4, 28.6, 27.2, 26.5, 25.7, 24.1, 23.0, 21.4 ppm.

(R)-(1-Amino-3-methylbutyl)boronic acid pinanediol ester \times HCl (SH-267)¹¹⁵



A solution of **SH-266** (1.219 g, 4.28 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (12 mL) was cooled to -78°C before a cold solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS, 1.0 M in THF, 4.71 mL, 4.71 mmol, 1.1 eq) was added over 30 minutes. The resulting solution was allowed to warm to room temperature overnight. Afterwards the mixture was concentrated, treated with hexanes (20 mL) and stirred for 1 hour. The resulting suspension was filtered through a pad of celite and washed multiple times with hexanes. The filtrate was concentrated to obtain 1.540 g of a yellow oil that was directly used in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in anhydrous 1,4-dioxane under an argon atmosphere. The solution was cooled to 0°C before a solution of hydrogen chloride (1.0 M in ether, 17.1 mL,

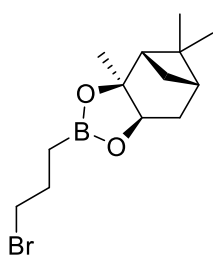
17.1 mmol, 4.0 eq) was added dropwise within 15 minutes. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours before it was concentrated. The crude product was resuspended in hexanes (15 mL), stirred for another 30 minutes and dried *in vacuo* to obtain the title compound (1.222 g, 4.05 mmol, 95%) as a sticky brown solid that was directly used in the next step without further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.96 – 1.73 (m, 4H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 87.5, 78.8, 51.2, 39.6, 38.7, 38.2, 35.2, 28.5, 27.1, 26.6, 25.0, 24.0, 22.7, 22.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{BNO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 266.2289; found 266.2293.

(3-Bromopropyl)boronic acid pinanediol ester (CN-581-SF.2)^{36, 92}

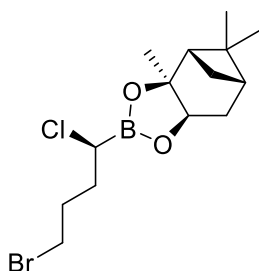


In a 50 mL round-bottom flask, catecholborane (2.13 g, 17.5 mmol, 1.0 eq) and allyl bromide (1.90 mL, 17.5 mmol, 1.0 eq) were mixed and refluxed at 100°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the mixture was added dropwise to a solution of (+)-pinanediol (3.13 g, 18.4 mmol, 1.05 eq) in anhydrous THF (20 mL) at 0°C. After addition, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography to obtain the title compound (2.88 g, 9.57 mmol, 55%) as a colorless oil. Gratitude is owed to SEBASTIAN FUB for assistance in the synthesis.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.26 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.84 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 85.5, 77.7, 51.3, 39.5, 38.1, 36.1, 35.5, 28.6, 27.7, 27.1, 26.5, 24.0 ppm.

(S)-(4-Bromo-1-chlorobutyl)boronic acid pinanediol ester (CN-582-SH)^{36, 92}



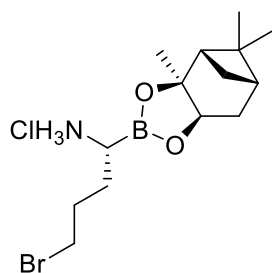
CN-581-SF.2 (2.28 g, 7.57 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of cyclohexane (20 mL) and anhydrous THF (10 mL). After addition of anhydrous methylene chloride (1.11 mL, 9.85 mmol, 1.3 eq), the solution was cooled down to – 20°C. To this was added dropwise a solution of LDA (9.5 mL, 9.5 mmol, 1.0 M in THF/hexanes, 1.25 eq). After addition

of a ZnCl_2 solution (13 mL, 13 mmol, 1.0 M in ether, 1.72 eq), maintaining the temperature between -15°C and -20°C , the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After evaporation of the solvents, the crude residue was purified by flash column chromatography to obtain the title compound (1.51 g, 4.32 mmol, 57%) as a colourless liquid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 3H), 2.41 – 2.21 (m, 2H), 2.16 – 1.83 (m, 8H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 87.1, 78.8, 51.3, 39.5, 38.4, 35.4, 33.2, 32.7, 30.5, 28.6, 27.2, 26.5, 24.1 ppm.

(R)-(1-Amino-4-bromobutyl)boronic acid pinanediol ester \times HCl (CN-584-SH)^{36,92}

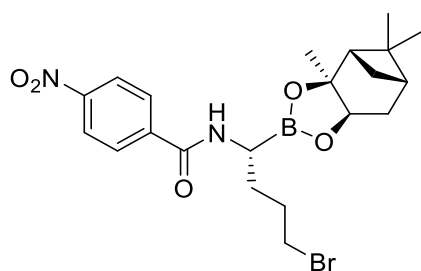


To a solution of KHMDS (0.86 g, 4.32 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (10 mL) was added dropwise a solution of **CN-582-SH** (1.51 g, 4.32 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (10 mL) at -20°C . The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated to dryness, the oily residue was redissolved in hexanes (40 mL), cooled to -10°C and a HCl solution (2.0 mL, 8.00 mmol, 1.85 eq, 4.0 M in 1,4-dioxane) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight, before the solvent was evaporated again. The oily residue was triturated with hexanes and centrifuged to give a colorless solid that was dried *in vacuo* to obtain the title compound (0.806 g, 2.20 mmol, 51%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 3H), 4.37 – 4.43 (m, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 1.89 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 1H), 0.83 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{acetone-}d_6$ 3:1) δ 87.2, 78.4, 50.6, 44.0, 38.9, 37.6, 34.5, 32.6, 29.3, 27.9, 26.4, 26.0, 23.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{BBrNO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 330.1237; found 330.1254.

(R)-(4-Bromo-1-(4-nitrobenzamido)butyl)boronic acid pinanediol ester (SH-258)

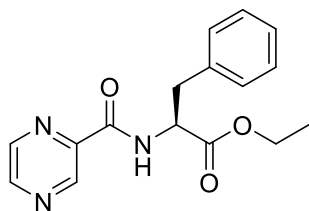
CN-584-SH (70.0 mg, 0.191 mmol, 1.0 eq) and *p*-nitrobenzoyl chloride (42.5 mg, 0.229 mmol, 1.2 eq) were suspended in dry methylene chloride (5 mL) and cooled to 0°C. A solution of DIPEA (81 μL, 0.476 mmol, 2.5 eq) in methylene chloride (2 mL) was added dropwise, the

suspension was stirred at 0°C for 4.5 hours. The resulting mixture was concentrated to dryness, the residue was purified by flash column chromatography using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35, m/m) and cyclohexane/ethyl acetate mixtures to obtain 74.1 mg (0.155 mmol, 81%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.58 – 8.75 (m, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 2H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 4.28 – 4.35 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.02 – 1.77 (m, 7H), 1.49 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 167.3, 150.7, 139.1, 129.8, 124.5, 85.7, 78.1, 55.0, 52.7, 45.9, 40.7, 38.9, 36.6, 34.9, 31.3, 29.3, 27.6, 27.0, 24.4 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₁H₂₈BBrN₂O₅Na [M + Na]⁺ 501.1171; found 501.1159.

Pyrazinoyl-L-phenylalanine ethyl ester (SH-245-LBE)

Pyrazine carboxylic acid (0.500 g, 4.03 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 15 mL of anhydrous THF and stirred at 0°C. 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0.658 g, 4.84 mmol, 1.2 eq) and EDC·HCl (0.722 g, 4.03 mmol, 1.0 eq) were added. After stirring for 40 min,

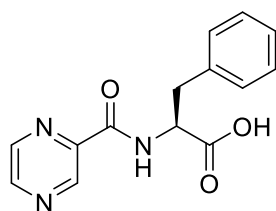
N-methylmorpholine (NMM, 0.99 mL, 8.87 mmol, 2.2 eq) and L-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (H-Phe-OEt·HCl, 0.952 g, 4.03 mmol, 1.0 eq) were added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for three additional hours. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and washed with 10% citric acid (3×10 mL), 5% NaHCO₃ (3×10 mL) and brine (1×10 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated *in vacuo* to obtain the corresponding ethyl ester (0.779 g, 2.60 mmol, 65%) as a colorless solid. Gratitude is owed to LENA BENDER for assistance in the synthesis.¹⁴³ The spectroscopic data matches the literature.²¹⁷

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.57 – 8.48 (m, 1H), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 5.05 (dt, $J = 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 – 3.15 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 162.7, 147.6, 144.5, 144.2, 142.9, 135.9, 129.4, 128.7, 127.3, 61.8, 53.5, 38.4, 14.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 322.1162; found 322.1174.

Pyrazinoyl-L-phenylalanine (SH-247-LBE)



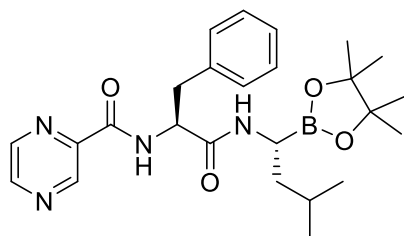
SH-245-LBE (779 mg, 2.60 mmol, 1.0 eq) was dissolved in acetone (10 mL), cooled to 0°C and saponified with 2 N NaOH_{aq} (2 mL) for 2 hours at 0°C . After evaporation of acetone, the reaction system was carefully acidified with 2 N HCl_{aq} to pH 2. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×5 mL), the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 , solvent evaporation to dryness yielded the free carboxylic acid (704.4 mg, 2.60 mmol, 99%) as a pale yellow solid. Gratitude is owed to LENA BENDER for assistance in the synthesis.¹⁴³ The spectroscopic data matches the literature.²¹⁷

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6 / CD_3OD 1:1) δ 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.66 – 8.52 (m, 2H), 7.26 – 7.08 (m, 5H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 3.39 – 3.14 (m, 2H) ppm. (COOH not observed)

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6 / CD_3OD 1:1) δ 173.2, 164.0, 148.7, 145.3, 144.6, 144.5, 137.9, 130.3, 129.3, 127.8, 54.5, 38.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 270.0873; found 270.0903.

Bortezomib pinacol ester (SH-254)



(Pyrazinoyl)-L-phenylalanine (**SH-247-LBE**, 54.3 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq), (*R*)-(1-amino-3-methylbutyl)boronic acid pinacol ester·HCl (**SH-253**, 50.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq) and HATU (83.7 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) were suspended in dry methylene chloride (2 mL) and the mixture was cooled to -5°C . *N,N*-Diisopropylethylamine (DIPEA, 103 μL , 0.600 mmol, 3.0 eq) was added during 10 minutes to the stirred reaction mixture. The temperature was maintained at -10°C to -5°C . After 3 hours, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL), washed with water (8 mL), 3% aqueous K_2CO_3 (3×10 mL), water (8 mL), 3% aqueous citric acid (3×10 mL), water (8 mL) and brine (8 mL). The organic phase was dried over

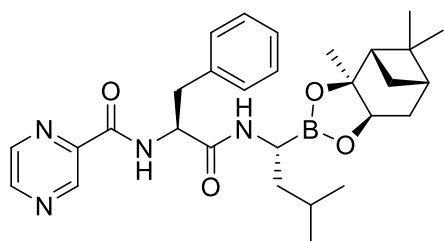
anhydrous MgSO_4 , the solvent was evaporated to give a crude product that was further purified by flash chromatography using deactivated silica gel and cyclohexane/ethyl acetate mixtures. The title compound (71.6 mg, 0.154 mmol, 77%) was obtained as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 5H), 6.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.03 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.49 – 1.30 (m, 3H), 1.23 (s, 12H), 0.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 162.9, 147.5, 144.3, 144.1, 142.8, 136.5, 129.5, 128.7, 127.1, 83.3, 53.9, 39.7, 38.6, 25.5, 24.99, 24.96, 23.1, 22.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BN}_4\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 489.2648; found 489.2650.

Bortezomib pinanediol ester (SH-268)



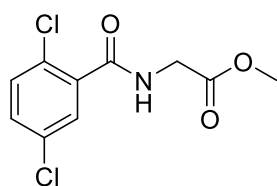
Pyrazinoyl-L-phenylalanine (**SH-247-LBE**, 56.0 mg, 0.206 mmol, 1.0 eq), (*R*)-(1-amino-3-methylbutyl)-boronic acid pinanediol ester·HCl (**SH-267**, 81.4 mg, 0.270 mmol, 1.3 eq) and HATU (95.1 mg, 0.250 mmol, 1.2 eq) were suspended in dry methylene chloride (2 mL)

and the mixture was cooled to -5°C . *N,N*-Diisopropylethylamine (DIPEA, 106 μL , 0.624 mmol, 3.0 eq) was added during 10 minutes to the stirred reaction mixture. The temperature was maintained at -10°C to -5°C . After 3 hours, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL), washed with water (8 mL), 3% aqueous K_2CO_3 (3×10 mL), water (8 mL), 3% aqueous citric acid (3×10 mL), water (8 mL) and brine (8 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , the solvent was evaporated to give a crude product that was further purified by flash chromatography using deactivated silica gel and cyclohexane/ethyl acetate mixtures. The title compound (77.1 mg, 0.149 mmol, 72%) was obtained as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.11 (m, 5H), 6.13 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.83 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.43 – 1.20 (m, 10H), 0.86 – 0.76 (m, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 162.8, 147.5, 144.3, 144.1, 142.8, 136.5, 129.5, 128.7, 127.0, 85.9, 77.9, 54.2, 51.5, 40.0, 39.6, 38.7, 38.2, 35.6, 28.6, 27.2, 26.4, 25.4, 24.1, 23.1, 22.1 ppm.

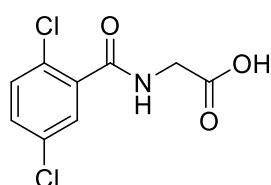
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{BN}_4\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 541.2962; found 541.2977.

(2,5-Dichlorobenzoyl)glycine methyl ester (SH-244-TMS)

2,5-Dichlorobenzoic acid (0.750 g, 3.93 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 15 mL of anhydrous THF and stirred at 0°C. 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0.641 g, 4.71 mmol, 1.2 eq) and EDC·HCl (0.753 g, 3.93 mmol, 1.0 eq) were added. After stirring for 40 min, *N*-methylmorpholine (NMM, 0.97 mL, 8.64 mmol, 2.2 eq) and glycine methyl ester hydrochloride (H-Gly-OMe·HCl, 0.493 g, 3.93 mmol, 1.0 eq) were added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for three additional hours. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was dissolved in 50 mL ethyl acetate and washed with 10% citric acid (3×10 mL), 5% NaHCO₃ (3×10 mL) and brine (1×10 mL). The organic phase was dried with anhydrous MgSO₄ and evaporated *in vacuo* to obtain the corresponding methyl ester (0.892 g, 3.40 mmol, 87%) as a colorless solid. Gratitude is owed to TIM SARTER for assistance in the synthesis.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₀H₉Cl₂NO₃Na [M + Na]⁺ 283.9852; found 283.9879.

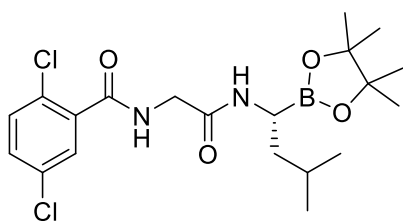
(2,5-Dichlorobenzoyl)glycine (SH-248-TMS)

SH-244-TMS (0.889 g, 3.39 mmol, 1.0 eq) was dissolved in acetone (10 mL), cooled to 0°C and saponified with 2 N NaOH_{aq} (2 mL) for 2 hours at 0°C. After evaporation of acetone, the reaction system was carefully acidified with 2 N HCl_{aq} to pH 2. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×5 mL), the combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporation *in vacuo* yielded the title compound (0.709 g, 2.86 mmol, 84%) as a colorless solid. Gratitude is owed to TIM SARTER for assistance in the synthesis.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.68 (bs, 1H), 8.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.7, 165.2, 137.6, 131.6, 131.5, 130.8, 128.9, 128.7, 41.0 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₉H₆Cl₂NO₃ [M – H]⁻ 245.9719; found 245.9737.

Ixazomib pinacol ester (SH-255)

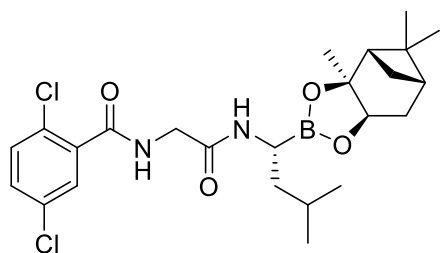
SH-248-TMS (54.3 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq), (*R*)-(1-amino-3-methylbutyl)boronic acid pinacol ester·HCl (**SH-253**, 50.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq) and HATU (83.7 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) were suspended in dry methylene chloride (2 mL) and the mixture was cooled to -5°C . *N,N*-Diisopropylethylamine

(DIPEA, 103 μL , 0.600 mmol, 3.0 eq) was added during 10 minutes to the stirred reaction mixture. The temperature was maintained at -10°C to -5°C . After 3 hours, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL), washed with water (8 mL), 3% aqueous K_2CO_3 (3×10 mL), water (8 mL), 3% aqueous citric acid (3×10 mL), water (8 mL) and brine (8 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , the solvent was evaporated to give a crude product that was further purified by flash column chromatography using deactivated silica gel and cyclohexane/ethyl acetate mixtures. The title compound (66.2 mg, 0.149 mmol, 75%) was obtained as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ 8.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 0.89 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ 171.7, 166.3, 138.4, 133.2, 132.4, 131.8, 130.2, 130.1, 82.6, 42.0, 41.2, 26.1, 25.42, 25.37, 23.6, 22.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 465.1493; found 465.1504.

Ixazomib pinanediol ester (SH-269)

SH-248-TMS (49.4 mg, 0.199 mmol, 1.0 eq), (*R*)-(1-amino-3-methylbutyl)boronic acid pinanediol ester·HCl (**SH-267**, 78.0 mg, 0.258 mmol, 1.3 eq) and HATU (90.5 mg, 0.238 mmol, 1.2 eq) were suspended in dry methylene chloride (2 mL) and the mixture was cooled to -5°C . *N,N*-

Diisopropylethylamine (DIPEA, 102 μL , 0.596 mmol, 3.0 eq) was added during 10 minutes to the stirred reaction mixture. The temperature was maintained at -10°C to -5°C . After 3 hours, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL), washed with water (8 mL), 3% aqueous K_2CO_3 (3×10 mL), water (8 mL), 3% aqueous citric acid (3×10 mL), water (8 mL) and brine (8 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , the solvent was evaporated to give a crude product that was further purified by flash column

chromatography using deactivated silica gel and cyclohexane/ethyl acetate mixtures. The title compound (69.2 mg, 0.140 mmol, 70%) was obtained as colorless oil.

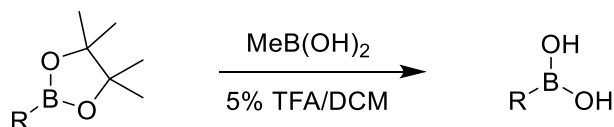
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.33 – 3.10 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.81 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 165.7, 135.9, 133.3, 131.5, 130.0, 129.3, 85.8, 77.8, 51.5, 42.9, 40.3, 39.7, 38.3, 35.7, 28.7, 27.2, 26.5, 25.6, 24.1, 23.2, 22.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 517.1807; found 517.1822.

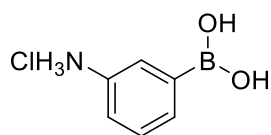
Monophasic transesterifications

General procedure A: Trifluoroacetic acid in methylene chloride



To a small round-bottom flask, the corresponding pinacol ester or pinanediol ester (1.0 eq) and methylboronic acid (2–10 eq) were added and dissolved in a solution of trifluoroacetic acid (5% in methylene chloride, ~ 10 mL/mmol). The progress of the transesterification could be monitored by proton NMR of the crude mixture. After full conversion, all volatile compounds were evaporated at 40°C water bath temperature. To avoid mixed anhydride formation, the residue was redissolved in 0.1 N HCl_{aq} (~ 10 mL/mmol), the mixture was evaporated and dried *in vacuo* to obtain the pure boronic acid.

3-Aminophenylboronic acid \times HCl (SH-217 and SH-242.2)



I: Deprotection of pinacol ester (SH-217): The general procedure was followed with 3-aminophenylboronic acid pinacol ester (59.0 mg, 0.269 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (48.3 mg, 0.807 mmol, 3.0 eq) to obtain 3-aminophenylboronic acid hydrochloride (45.5 mg, 0.263 mmol, 98%) as a pale yellow solid.

II: Deprotection of pinacol ester (SH-217.2, gram scale): 3-Aminophenylboronic acid pinacol ester (1.00 g, 4.56 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (0.820 g, 13.7 mmol, 3.0 eq) were dissolved in methylene chloride (19 mL), trifluoroacetic acid (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, concentrated to dryness, redissolved in 0.1

N aqueous HCl (5 mL) and dried *in vacuo* to obtain the title compound (784.2 mg, 4.52 mmol, 99%) as a pale yellow solid.

III: Deprotection of pinanediol ester (SH-242.2): The corresponding pinanediol ester (85.9 mg, 0.317 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (1.9 mL), trifluoroacetic acid (100 μ L) was added. After stirring at room temperature overnight, all volatiles were removed (40°C, ~ 10 mbar), the residue was redissolved in 0.1 N HCl_{aq} and dried *in vacuo* until constant weight to obtain the title compound (49.3 mg, 0.284 mmol, 94%) as a pale yellow solid.

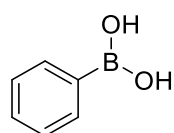
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 134.5, 131.5, 130.1, 128.6, 125.3 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 28.8 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₆H₉BNO₂ [M + H]⁺ 138.0722; found 138.0722.

Phenylboronic acid (SH-216)



The general procedure was followed with phenylboronic acid pinacol ester (51.6 mg, 0.253 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (45.4 mg, 0.759 mmol, 3.0 eq) to obtain phenylboronic acid (30.0 mg, 0.246 mmol, 97%) as a colorless solid.

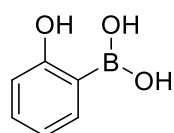
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 135.0, 131.8, 128.9 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 29.3 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₆H₇BO₂Na [M + Na]⁺ 145.0432; found 145.0436.

2-Hydroxyphenylboronic acid (SH-299)



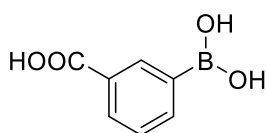
The general procedure was followed with 2-hydroxyphenylboronic acid pinacol ester (86.3 mg, 0.392 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (117.3 mg, 1.96 mmol, 5.0 eq) to obtain 2-hydroxyphenylboronic acid (50.3 mg, 0.365 mmol, 93%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 7.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 164.3, 136.5, 133.2, 119.9, 115.7 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 29.5 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₈H₁₄B₃O₆ [Boroxine – H]⁻ 359.1075; found 359.1111.

3-Carboxyphenylboronic acid (SH-218)

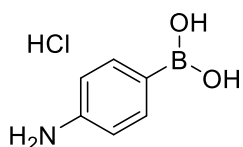
The general procedure was followed with 3-carboxyphenylboronic acid pinacol ester (51.0 mg, 0.206 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (37.0 mg, 0.618 mmol, 3.0 eq). Formation of a colorless precipitate was observed after 30 min, after 3 hours the resulting suspension was evaporated to dryness, redissolved in 0.1 N HCl_{aq} and dried *in vacuo* to obtain 3-carboxyphenylboronic acid (34.1 mg, 0.205 mmol, 99%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 8.33 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 168.7, 139.3, 135.7, 131.9, 130.4, 128.8 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 28.8 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₇H₆BO₄ [M – H][–] 165.0366; found 165.0362.

4-Aminophenylboronic acid × HCl (SH-219)

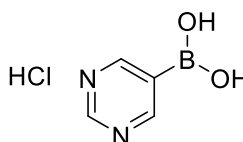
The general procedure was followed with 4-aminophenylboronic acid pinacol ester (60.0 mg, 0.274 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (82.0 mg, 1.37 mmol, 5.0 eq). Formation of a brown precipitate was observed after 30 min, after 3 hours the resulting suspension was evaporated to dryness, redissolved in 0.1 N HCl_{aq} and dried *in vacuo* to obtain 4-aminophenylboronic acid hydrochloride (43.9 mg, 0.253 mmol, 93%) as a pale brown solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 136.4, 135.4, 121.9 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 28.9 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₆H₉BNO₂ [M + H]⁺ 138.0722; found 138.0730.

Pyrimidine-5-boronic acid × HCl (SH-232-LBE)

The general procedure was followed with pyrimidine-5-boronic acid pinacol ester (70.1 mg, 0.340 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (40.7 mg, 0.680 mmol, 2.0 eq) to obtain pyrimidine-5-boronic acid × HCl (50.7 mg, 0.316 mmol, 93%) as a colorless solid. Gratitude is owed to LENA BENDER for assistance in the synthesis.¹⁴³

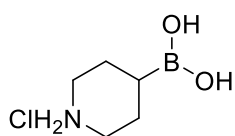
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 9.27 (s, 1H), 9.08 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 162.4, 157.4 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O 4:1) δ 27.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_4H_6BN_2O_2$ $[M + H]^+$ 125.0518; found 125.0514.

Piperidin-4-ylboronic acid \times HCl (SH-220)



The general procedure was followed with piperidine-4-boronic acid pinacol ester hydrochloride (48.2 mg, 0.195 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (58.4 mg, 0.973 mmol, 5.0 eq). A colorless precipitate was observed after 10 minutes and the reaction was completed after 1 hour. After removal of all volatile compounds, piperidin-4-ylboronic acid \times HCl (32.2 mg, 0.195 mmol, 99%) was obtained as a colorless solid.

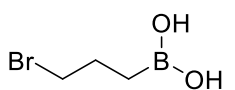
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 3.13 (dt, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 2H), 2.76 (td, $J = 12.2, 3.3$ Hz, 2H), 1.74 (dq, $J = 15.0, 3.5$ Hz, 2H), 1.50 (dtd, $J = 15.3, 11.8, 3.9$ Hz, 2H), 0.95 (tt, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 45.0, 24.6 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 31.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_5H_{13}BNO_2$ $[M + H]^+$ 130.1035; found 130.1043.

3-Bromopropylboronic acid (SH-221)



The general procedure was followed with 3-bromopropylboronic acid pinacol ester (110.7 mg, 0.445 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (53.2 mg, 0.889 mmol, 2.0 eq) to obtain 3-bromopropylboronic acid (56.7 mg, 0.340 mmol, 76%) as a colorless solid.

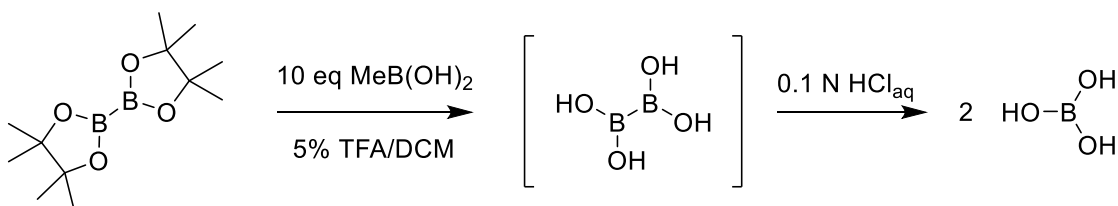
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 3.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 0.69 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 39.0 (overlapping with the solvent signal), 28.6 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, $DMSO-d_6/D_2O$ 4:1) δ 32.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_3H_8BBrO_2Na$ $[M + Na]^+$ 188.9693; found 188.9709.

Double transesterification of B_2pin_2 (SH-193)



According to general procedure A, bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2 , 72.1 mg, 0.284 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (170.0 mg, 2.84 mmol, 10.0 eq) were dissolved in 1.9 mL

methylene chloride, and trifluoroacetic acid (100 μL) was added. A colorless solid precipitated after 30 minutes. After stirring at room temperature overnight, all volatiles were evaporated, the crude residue was redissolved in 0.1 N HCl_{aq} and dried *in vacuo* to give boric acid (28.7 mg, 0.464 mmol, 82%) as a colorless solid.

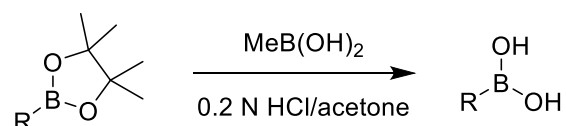
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ 4:1) δ 6.74 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ 4:1) no signals observed.

^{11}B NMR (160 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ 4:1) δ 20.2 ppm.

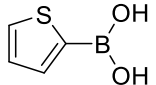
NOTE: The spectroscopic data of the product is identical to that of commercially available authentic boric acid. The decomposition of tetrahydroxydiboron to boric acid has been previously reported.²¹⁸ Addition of methanol and subsequent drying *in vacuo* led to quantitative evaporation of the product, thereby enabling the traceless destructive removal of B_2pin_2 .

General procedure B: Aqueous hydrochloric acid and acetone



To a small round-bottom flask, the corresponding pinacol ester or pinanediol ester (0.2–0.3 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (5–10 eq) were added and dissolved in a mixture of acetone and dilute hydrochloric acid. Upon completion of the transesterification the reaction mixture was concentrated to dryness, redissolved in deionized water and acetone and dried *in vacuo* to obtain the pure boronic acid.

Thiophene-2-boronic acid (SH-251.2)

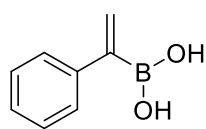
 The synthesis was done using thiophene-2-boronic acid pinacol ester (87.5 mg, 0.416 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (249.3 mg, 4.16 mmol, 10.0 eq) in acetone/0.2 N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain thiophene-2-boronic acid (51.1 mg, 0.399 mmol, 96%) as a colorless solid. The spectroscopic data matches the literature.²¹⁹

NOTE: Following the general procedure A with thiophene-2-boronic acid pinacol ester yielded boric acid, indicating oxidative degradation of the title compound under these conditions.

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ 7.71 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ 136.6, 132.2, 128.8 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, acetone- d_6) δ 27.4 ppm.

1-Phenylvinylboronic acid (SH-252.2)

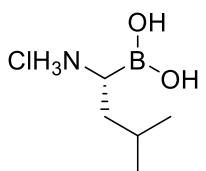
The synthesis was done using 1-phenylvinylboronic acid pinacol ester (86.0 mg, 0.374 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (111.9 mg, 1.869 mmol, 5.0 eq) in acetone/0.2 N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain 1-phenylvinylboronic acid (46.7 mg, 0.316 mmol, 84%) as a pale yellow solid, containing small amounts of impurities.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 95:5) δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.96 – 5.79 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 95:5) δ 143.8, 128.8, 128.1, 127.7, 127.3 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 95:5) δ 29.1 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₈H₉BO₂Na [M + Na]⁺ 171.0589; found 171.0596.

(*R*)-(1-Amino-3-methylbutyl)boronic acid hydrochloride (SH-261)

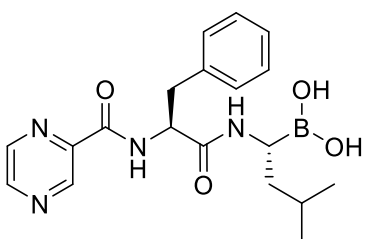
The synthesis was done using (*R*)-(1-amino-3-methylbutyl)boronic acid pinacol ester (51.1 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (61.1 mg, 1.02 mmol, 5.0 eq) in acetone/0.2 N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain the title compound (34.3 mg, 0.205 mmol, 99%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN/D₂O 5:2) δ 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 0.88 (dd, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 5:2) δ 39.1, 25.5, 23.0, 22.1 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, CD₃CN/D₂O 5:2) δ 29.9 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₅H₁₅BNO₂ [M + H]⁺ 132.1191; found 132.1192.

Bortezomib (SH-257 and SH-270)

Method A: Deprotection of bortezomib pinacol ester: Bortezomib pinacol ester (**SH-254**, 71.6 mg, 0.154 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (98.8 mg, 1.65 mmol, 10.0 eq) were dissolved in 1 mL of acetone and 1 mL of 0.2 N HCl_{aq}. After stirring at room temperature overnight all volatiles were evaporated. The crude residue was redissolved in acetonitrile and deionized water and freeze-dried to obtain bortezomib (**SH-257**, 55.4 mg, 0.144 mmol, 94%) as a colorless powder.

Method B: Deprotection of bortezomib pinanediol ester: Bortezomib pinanediol ester (**SH-268**, 77.1 mg, 0.149 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (89.2 mg, 1.49 mmol, 10.0 eq) were dissolved in 1 mL of acetone and 1 mL of 0.2 N HCl_{aq}. After stirring at room temperature for 40 hours, all volatiles were evaporated. The crude residue was redissolved in acetonitrile and

deionized water and freeze-dried to obtain bortezomib (**SH-270**, 52.3 mg, 0.136 mmol, 92%) as a colorless powder.

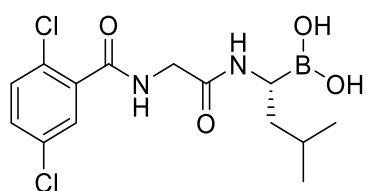
^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6 /D $_2$ O 10:1) δ 9.14 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 1.54 (tt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.46 (ddd, J = 14.9, 9.7, 5.4 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 13.9, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. (NH not observed)

^{13}C NMR (126 MHz, CD $_3$ CN/D $_2$ O 10:1) δ 172.3, 164.3, 148.8, 145.1, 144.6, 144.5, 137.8, 130.4, 129.5, 127.8, 54.9, 40.3, 38.6, 26.0, 23.6, 22.0 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, CD $_3$ CN/D $_2$ O 10:1) δ 29.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C $_{19}$ H $_{24}$ BN $_4$ O $_3$ [M – H $_2$ O + H] $^+$ 367.1936; found 367.1940.

Ixazomib (**SH-256** and **SH-271**)



Method A: Deprotection of ixazomib pinacol ester: The synthesis was done using ixazomib pinacol ester (**SH-255**, 66.2 mg, 0.149 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (89.2 mg, 1.49 mmol, 10.0 eq) and stirring at room temperature overnight. After stirring at

room temperature overnight all volatiles were evaporated. The crude residue was redissolved in acetonitrile and deionized water and freeze-dried to obtain ixazomib (**SH-256**, 50.3 mg, 0.139 mmol, 93%) as a colorless powder.

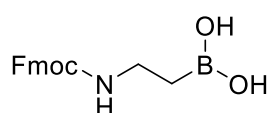
Method B: Deprotection of ixazomib pinanediol ester: Ixazomib pinanediol ester (**SH-269**, 69.2 mg, 0.140 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (83.6 mg, 1.40 mmol, 10.0 eq) were dissolved in 1 mL of acetone and 1 mL of 0.2 N HCl $_{aq}$. After stirring at room temperature for 40 hours volatiles were evaporated. The crude residue was redissolved in acetonitrile and deionized water and freeze-dried to obtain ixazomib (**SH-271**, 46.6 mg, 0.129 mmol, 92%) as a colorless powder.

^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ CN/D $_2$ O 10:1) δ 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.06 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. (NH not observed)

^{13}C NMR (126 MHz, CD $_3$ CN/D $_2$ O 10:1) δ 170.3, 167.4, 137.8, 133.5, 132.5, 132.2, 130.2, 130.0, 43.5, 40.4, 26.1, 23.6, 22.1 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, CD $_3$ CN/D $_2$ O 10:1) δ 29.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C $_{14}$ H $_{19}$ BCl $_2$ N $_2$ O $_4$ Na [M + Na] $^+$ 383.0710; found 383.0702.

***N*-Fmoc-(2-aminoethyl)boronic acid (SH-259)**

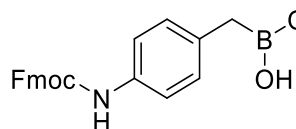
Monophasic transesterification (SH-259): The synthesis was done using compound **SH-162** (51.7 mg, 0.131 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (39.2 mg, 0.657 mmol, 5.0 eq) in acetone/0.2 N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain the title compound (36.6 mg, 0.118 mmol, 90%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 157.6, 145.0, 141.9, 128.5, 127.9, 126.1, 120.7, 66.9, 47.9, 37.9 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz, acetone-*d*₆/D₂O 10:1) δ 32.1 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₇H₁₈BNO₄Na [M + Na]⁺ 334.1224; found 334.1222.

***N*-Fmoc-(4-aminobenzyl)boronic acid (SH-260)**

Monophasic transesterification (SH-260): The synthesis was done using compound **SH-163** (78.9 mg, 0.173 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (103.6 mg, 1.73 mmol, 10.0 eq) in acetone/0.2

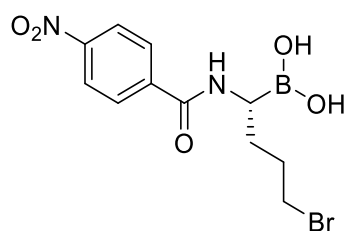
N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain the title compound (60.9 mg, 0.163 mmol, 94%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD 10:1) δ 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (bs, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.10 (m, 4H, overlaps with solvent signal), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H) ppm. (NH not observed)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃/CD₃OD 10:1) δ 154.1, 143.8, 141.3, 134.9, 134.1, 129.4, 127.7, 127.1, 124.9, 119.9, 119.0, 66.5, 47.1 ppm.

¹¹B NMR (160 MHz CDCl₃/CD₃OD 10:1) δ 31.2 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₂H₂₀BNO₄Na [M + Na]⁺ 396.1381; found 396.1383.

***(R)*-(4-Bromo-1-(4-nitrobenzamido)butyl)boronic acid (SH-263)**

The general procedure was followed using **SH-258** (0.074 g, 0.154 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (0.046 g, 0.772 mmol, 5.0 eq) in acetone/0.2 N HCl_{aq} (1:1, v/v) to obtain the title compound (53.9 mg, 99%) as a pale yellow solid.

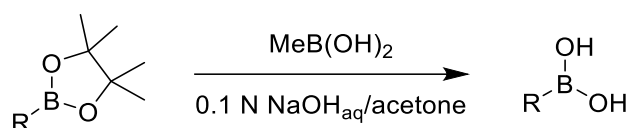
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1) δ 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.59 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1) δ 165.2, 149.2, 140.0, 129.2, 123.7, 35.5, 30.5, 28.2 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, acetone- d_6 /D $_2$ O 10:1) δ 32.0 ppm.

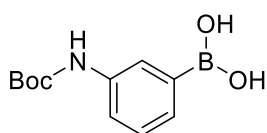
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C $_{11}$ H $_{14}$ BBrN $_2$ O $_5$ Na [M + Na] $^+$ 367.0073; found 367.0074.

General procedure C: Aqueous sodium hydroxide and acetone



To a small round-bottom flask, the corresponding boronate ester (1.0 eq) and methylboronic acid (10.0 eq) were added and dissolved in 1 mL acetone. After addition of 0.1 N NaOH $_{\text{aq}}$ (1 mL) the resulting solution was stirred at room temperature overnight. The solution was carefully neutralized with 0.1 N HCl $_{\text{aq}}$ to pH \sim 7. The reaction mixture was evaporated to dryness, the crude residue was resuspended in acetone and filtered to remove NaCl. The filtrate was dried *in vacuo* to obtain the desired boronic acid.

***N*-Boc-3-aminophenylboronic acid (SH-229.3)**



The synthesis was done using *N*-Boc-3-aminoboronic acid pinacol ester (111.4 mg, 0.349 mmol, 1.0 eq) and methylboronic acid (208.9 mg, 3.49 mmol, 10.0 eq) to obtain the title compound (80.3 mg, 0.339 mmol,

97%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6 /D $_2$ O 95:5) δ 8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6 /D $_2$ O 95:5) δ 153.9, 139.6, 129.0, 128.6, 124.9, 121.2, 79.8, 28.5 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz acetone- d_6 /D $_2$ O 95:5) δ 29.5 ppm.

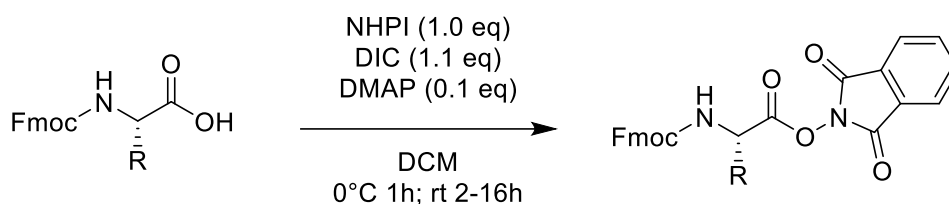
HRMS (ESI, m/z): Calcd for C $_{11}$ H $_{16}$ BNO $_4$ Na [M + Na] $^+$ 260.1067; found 260.1081.

6.6. Synthesis of N-Fmoc- α -aminoboronic acids via decarboxylative borylation

Most of the procedures described in this section are published in: *Chemical Science* **2020**, 11, 9898-9903.²

Synthesis of N-(Acyloxy)phthalimides (NHPI esters)

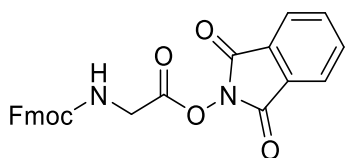
General procedure



NHPI esters were prepared by a literature-known method with slight modifications.¹⁴⁵ A round-bottom flask was charged with the respective Fmoc-protected amino acid (1.0 eq), *N*-hydroxyphthalimide (NHPI, 1.0 eq) and *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP, 0.1 eq) were added. After the addition of methylene chloride (~ 5 mL/mmol), the mixture was cooled to 0°C and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction was stirred for one hour at 0°C, allowed to warm up to ambient temperature and stirred for 2-16 hours. The resulting precipitate was filtered and washed with additional methylene chloride. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography using silica and cyclohexane/ethyl acetate gradients.

NOTE: Nucleophilic solvents, e. g. alcohols, should be avoided for NMR and MS analysis due to the enhanced reactivity of the activated esters. MS samples were therefore prepared using acetonitrile, NMR samples were prepared using CDCl₃ or CD₃CN.

Fmoc-Gly-ONHPI (SH-085)



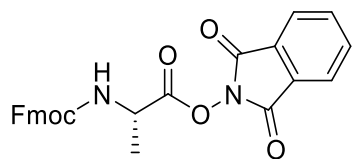
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Gly-ONHPI (**SH-085**) was obtained as a colorless foam (363.2 mg, 0.821 mmol, 82%).

The spectroscopic data is consistent with the literature.¹⁴⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.32 (m, 4H), 4.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 161.5, 156.1, 143.8, 141.4, 135.1, 128.9, 127.9, 127.2, 125.2, 124.3, 120.1, 67.7, 47.2, 40.8 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₅H₁₈N₂O₆Na [M + Na]⁺ 465.1057; found 465.1061.

Fmoc-Ala-ONHPI (SH-281-BM)

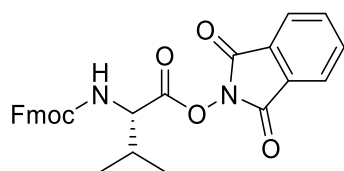
synthesis.²²⁰

On 1.0 mmol scale, Fmoc-Ala-ONHPI (**SH-281-BM**) was obtained as a colorless solid (375.6 mg, 0.82 mmol, 82%). Gratitude is owed to BETTINA METZ for assistance in the

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.72 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.94 – 4.75 (m, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 161.6, 155.5, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 128.9, 127.8, 127.2, 125.2, 124.2, 120.1, 67.4, 48.3, 47.2, 18.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₆H₂₀N₂O₆Na [M + Na]⁺ 479.1214; found 479.1205.

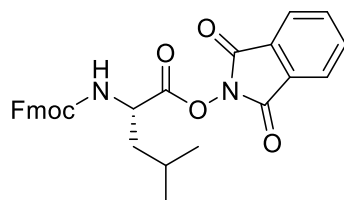
Fmoc-Val-ONHPI (SH-357.2)

On 1.0 mmol scale, Fmoc-Val-ONHPI (**SH-357.2**) was obtained as a colorless solid (439.0 mg, 0.906 mmol, 91%). The spectroscopic data is consistent with the literature.¹⁴⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.51 – 2.30 (m, 1H), 1.19 – 1.00 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 161.6, 156.0, 144.0, 143.7, 141.4, 135.0, 128.9, 127.9, 127.2, 125.2, 124.2, 120.1, 67.4, 57.7, 47.3, 31.9, 18.9, 17.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₈H₂₄N₂O₆Na [M + Na]⁺ 507.1527; found 507.1538.

Fmoc-Leu-ONHPI (SH-088)

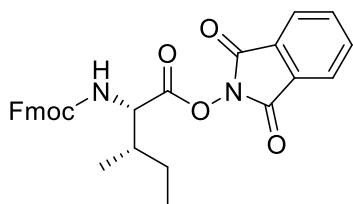
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Leu-ONHPI (**SH-088**) was obtained as a colorless foam (439.7 mg, 0.882 mmol, 88%). The spectroscopic data is consistent with the literature.¹⁴⁸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.03 (d, J = 5.7 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 161.6, 155.7, 144.0, 143.7, 141.5, 135.0, 129.0, 127.8, 127.2, 125.2, 124.2, 120.1, 67.4, 51.1, 47.3, 41.9, 24.9, 23.0, 21.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{29}H_{26}N_2O_6Na$ [$M + Na$] $^+$ 521.1683; found 521.1684.

Fmoc-Ile-ONHPI (SH-352)



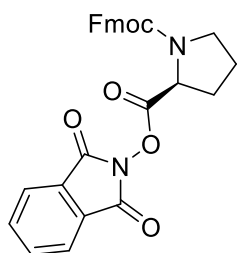
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Ile-ONHPI (**SH-352**) was obtained as a colorless oil (463.5 mg, 0.930 mmol, 93%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.68 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.62 – 5.41 (m, 1H), 4.81 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 1.41 – 1.27 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 161.5, 155.9, 143.9, 143.6, 141.3, 134.9, 128.8, 127.8, 127.2, 125.1, 124.0, 120.0, 67.3, 57.1, 47.2, 38.3, 24.9, 15.2, 11.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{29}H_{26}N_2O_6Na$ [$M + Na$] $^+$ 521.1683; found 521.1684.

Fmoc-Pro-ONHPI (SH-362)



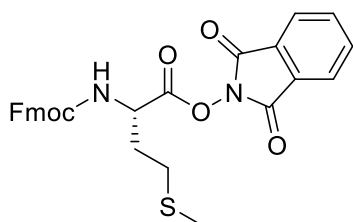
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Pro-ONHPI (**SH-362**) was obtained as a colorless foam (437.8 mg, 0.907 mmol, 91%) as a mixture of rotamers. The spectroscopic data is consistent with the literature.¹⁴⁸

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.56 (m, 8H), 7.46 – 7.27 (m, 4H), 4.89 – 4.76 (m, 1H), 4.71 – 4.34 (m, 2H), 4.32 – 4.17 (m, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 2.62 – 2.32 (m, 2H), 2.24 – 1.95 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 169.1, 161.5, 154.5, 154.0, 144.7, 143.9, 143.7, 143.5, 141.2, 141.2, 141.1, 134.7, 134.7, 128.7, 128.6, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 125.5, 125.1, 125.0, 123.8, 119.9, 119.8, 68.4, 67.6, 57.3, 57.2, 47.1, 46.9, 46.4, 31.4, 30.2, 24.4, 23.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{28}H_{22}N_2O_6Na$ [$M + Na$] $^+$ 505.1370; found 505.1365.

Fmoc-Met-ONHPI (SH-361)



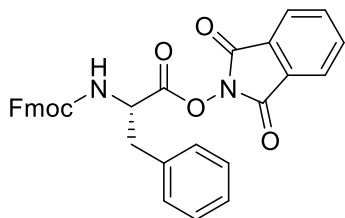
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Met-ONHPI (**SH-361**) was obtained as a colorless solid (429.8 mg, 0.832 mmol, 83%). The spectroscopic data is consistent with the literature.¹⁴⁸

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 4H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 161.4, 155.6, 143.8, 143.5, 141.2, 134.9, 128.7, 127.7, 127.1, 125.0, 124.0, 119.9, 67.2, 51.7, 47.1, 31.9, 29.5, 15.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 539.1247; found 539.1237.

Fmoc-Phe-ONHPI (SH-083)



On 1.0 mmol scale, Fmoc-Phe-ONHPI (**SH-083**) was obtained as a colorless solid (414.1 mg, 0.778 mmol, 78%).

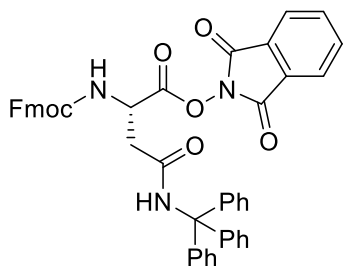
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.85 – 7.71 (m, 4H), 7.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 7H), 5.27 – 5.08 (m, 2H), 4.53 – 4.33 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 161.5, 155.4, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 134.5, 129.9, 128.9, 128.9, 127.9, 127.7, 127.2, 125.22, 125.17, 124.2, 120.1, 67.4, 53.1, 47.2, 38.3 ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 161.5, 155.4, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 134.5, 129.9, 128.9, 128.9, 127.9, 127.7, 127.2, 125.22, 125.17, 124.2, 120.1, 67.4, 53.1, 47.2, 38.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 555.1527; found 555.1520.

Fmoc-Asn(Trt)-ONHPI (SH-359)



On 1.0 mmol scale, Fmoc-Asn(Trt)-ONHPI (**SH-359**) was obtained as a colorless solid (591.8 mg, 0.798 mmol, 80%).

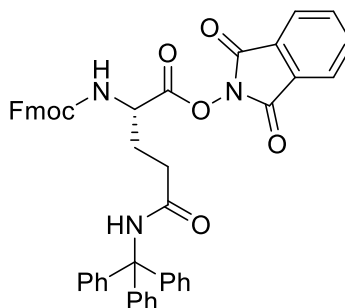
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 4H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 17H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J = 9.1$, 5.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.29 – 2.90 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 168.2, 161.4, 156.0, 144.3, 143.9, 143.8, 141.3, 134.9, 128.9, 128.9, 128.1, 127.7, 127.2, 125.4, 125.3, 124.1, 120.0, 71.3, 67.6, 49.8, 47.1, 38.3 ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 168.2, 161.4, 156.0, 144.3, 143.9, 143.8, 141.3, 134.9, 128.9, 128.9, 128.1, 127.7, 127.2, 125.4, 125.3, 124.1, 120.0, 71.3, 67.6, 49.8, 47.1, 38.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 764.2367; found 764.2330.

Fmoc-Gln(Trt)-ONHPI (SH-355)



On 1.0 mmol scale, Fmoc-Gln(Trt)-ONHPI (**SH-355**) was obtained as a colorless solid (610.0 mg, 0.807 mmol, 81%).

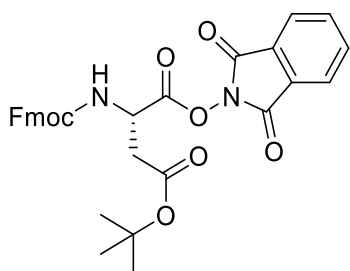
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 17H), 7.03 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.72 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.17 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 168.2, 161.4, 156.0, 144.3, 143.9, 143.8, 141.3, 134.9, 128.9, 128.9, 128.1, 127.7, 127.2, 125.4, 125.3, 124.1, 120.0, 71.3, 67.6, 49.8, 47.1, 38.3 ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.0, 161.7, 155.9, 144.6, 144.0, 143.8, 141.4, 135.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.8, 127.3, 127.2, 125.4, 125.3, 124.2, 120.0, 70.9, 67.4, 52.4, 47.3, 32.8, 27.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 778.2524; found 778.2518.

Fmoc-Asp(tBu)-ONHPI (SH-283-BM)



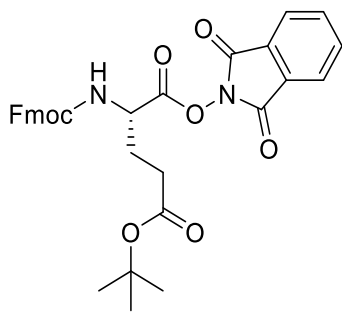
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Asp(tBu)-ONHPI (**SH-283-BM**) was obtained as a pale yellow oil (499.2 mg, 0.897 mmol, 90%). Gratitude is owed to BETTINA METZ for assistance in the synthesis.²²⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.21 – 2.85 (m, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 167.9, 161.4, 155.8, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 129.0, 127.9, 127.2, 125.3, 125.3, 124.2, 120.1, 82.9, 67.7, 49.3, 47.2, 37.9, 28.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 579.1738; found 579.1728.

Fmoc-Glu(tBu)-ONHPI (SH-360)

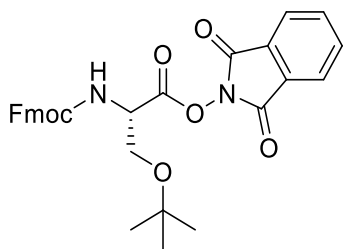


On 1.0 mmol scale, Fmoc-Glu(tBu)-ONHPI (**SH-360**) was obtained as a colorless oil (349.0 mg, 0.612 mmol, 61%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 4H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.94 – 4.79 (m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 168.9, 161.4, 155.8, 143.8, 143.6, 141.2, 134.8, 128.7, 127.7, 127.1, 125.1, 124.0, 119.9, 81.2, 67.3, 52.1, 47.1, 31.2, 28.1, 27.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 593.1894; found 593.1906.

Fmoc-Ser(tBu)-ONHPI (SH-353)

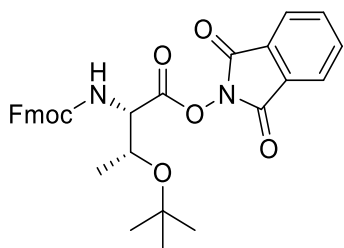
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Ser(tBu)-ONHPI (**SH-353**) was obtained as a colorless oil (495.8 mg, 0.938 mmol, 94%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 4H), 7.62 (dd, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.98 (dt, $J = 8.8,$

2.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 161.5, 155.9, 144.0, 143.8, 141.4, 134.9, 129.0, 127.8, 127.2, 125.3, 124.1, 120.1, 74.2, 67.6, 62.0, 53.6, 47.2, 27.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 551.1789; found 551.1774.

Fmoc-Thr(tBu)-ONHPI (SH-363)

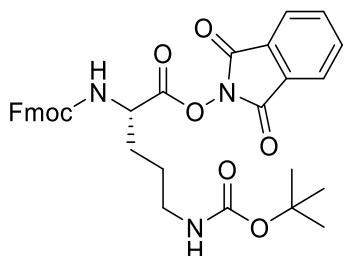
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Thr(tBu)-ONHPI (**SH-363**) was obtained as a colorless foam (528.3 mg, 0.974 mmol, 97%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 4H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H),

4.53 – 4.37 (m, 3H), 4.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 161.4, 156.4, 144.0, 143.8, 141.4, 134.8, 128.9, 127.8, 127.2, 125.3, 124.0, 120.0, 74.9, 67.5, 67.4, 58.8, 47.3, 28.7, 20.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 565.1945; found 565.1943.

Fmoc-Orn(Boc)-ONHPI (SH-093)

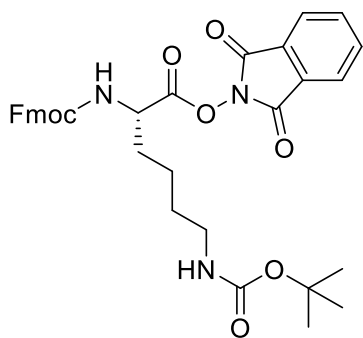
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Orn(Boc)-ONHPI (**SH-093**) was obtained as a colorless foam (498.1 mg, 0.831 mmol, 83%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.69 – 5.47 (m, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.76 –

4.58 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 0H), 3.32 – 3.12 (m, 2H), 2.20 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 161.5, 156.3, 155.8, 143.9, 143.7, 141.3, 134.9, 128.8, 127.8, 127.2, 125.2, 124.1, 120.0, 79.4, 67.3, 52.4, 47.2, 39.8, 29.7, 28.5, 25.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 622.2160; found 622.2131.

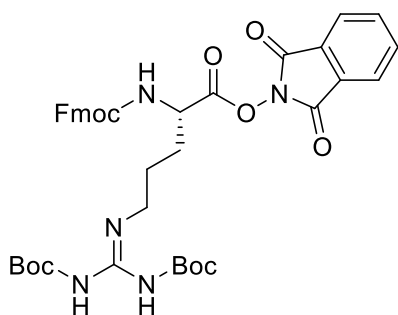
Fmoc-Lys(Boc)-ONHPI (SH-084)

On 1.0 mmol scale, Fmoc-Lys(Boc)-ONHPI (**SH-084**) was obtained as a colorless solid (516.0 mg, 0.841 mmol, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.87 – 4.67 (m, 2H), 4.53 – 4.31 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.29 – 3.03 (m, 2H), 2.14 – 1.83 (m, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 161.6, 156.3, 155.8, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 128.9, 127.8, 127.2, 125.2, 124.2, 120.1, 79.3, 67.4, 52.4, 47.2, 39.9, 32.1, 29.6, 28.6, 22.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 636.2316; found 636.2307.

Fmoc-Arg(Boc) $_2$ -ONHPI (SH-433.3)

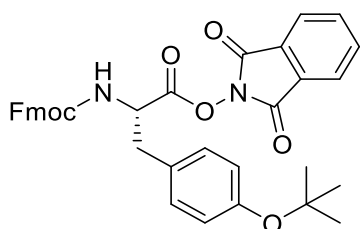
On 0.5 mmol scale, Fmoc-Arg(Boc) $_2$ -ONHPI (**SH-433.3**) was obtained as a colorless foam (310.7 mg, 0.419 mmol, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ 11.51 (s, 1H), 8.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 4H), 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.93 – 4.75 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 7.1$ Hz,

2H), 4.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.73 – 3.50 (m, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 1H), 2.20 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 18H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 163.4, 161.5, 156.5, 155.9, 153.3, 143.9, 143.7, 141.3, 134.9, 128.8, 127.7, 127.1, 125.3, 125.2, 124.0, 120.0, 83.2, 79.4, 67.2, 52.6, 47.2, 40.1, 29.0, 28.3, 28.1, 25.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 764.2902; found 764.2880.

Fmoc-Tyr(tBu)-ONHPI (SH-356)

On 1.0 mmol scale, Fmoc-Tyr(tBu)-ONHPI (**SH-356**) was obtained as a pale yellow oil (491.8 mg, 0.813 mmol, 81%).

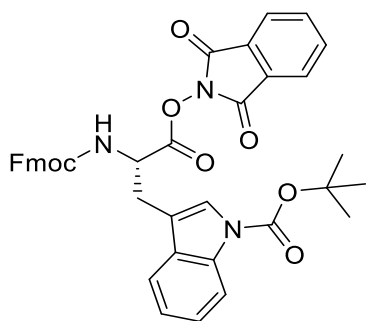
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

5.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.40 – 3.19 (m, 2H), 1.34 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 161.5, 155.4, 155.0, 143.9, 143.7, 141.4, 135.0, 130.3, 129.2, 128.9, 127.8, 127.2, 125.2, 125.2, 124.4, 124.2, 120.1, 78.6, 67.3, 53.2, 47.2, 37.6, 29.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 627.2102; found 627.2100.

Fmoc-Trp(Boc)-ONHPI (SH-354)



On 1.0 mmol scale, Fmoc-Trp(Boc)-ONHPI (**SH-354**) was obtained as a colorless foam (469.2 mg, 0.739 mmol, 74%).

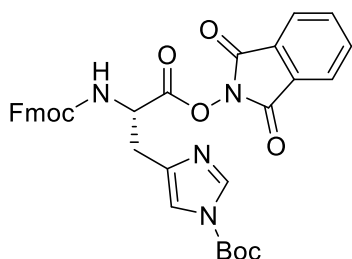
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 3H), 7.79 – 7.69 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 5.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H),

4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.65 – 3.39 (m, 2H), 1.71 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 161.3, 155.5, 149.5, 143.7, 143.5, 141.2, 135.5, 134.8, 130.5, 128.7, 127.7, 127.1, 125.1, 124.6, 123.9, 122.8, 119.9, 118.6, 115.4, 113.4, 83.6, 67.4, 52.9, 46.9, 28.1, 27.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 694.2160; found 694.2147.

Fmoc-His(Boc)-ONHPI (SH-436)



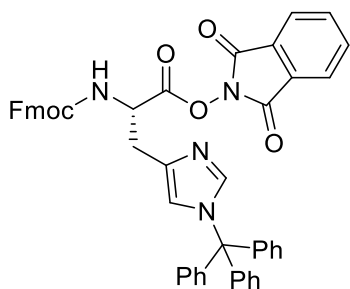
On 1.0 mmol scale, Fmoc-His(Boc)-ONHPI (**SH-436**) was obtained as a colorless foam (522.0 mg, 0.838 mmol, 84%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 4H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.20

– 5.06 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.44 – 3.21 (m, 2H), 1.62 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 161.4, 155.9, 146.8, 143.9, 143.8, 141.3, 137.1, 134.8, 134.0, 128.9, 127.7, 127.1, 125.4, 125.3, 124.0, 120.0, 116.1, 85.8, 67.6, 52.7, 47.1, 29.8, 27.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 645.1956; found 645.1962.

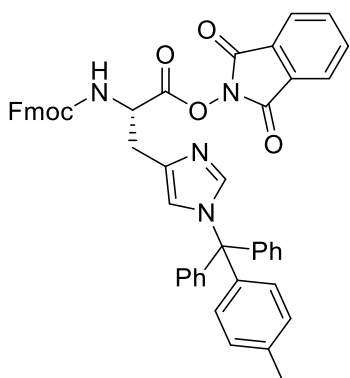
Fmoc-His(Trt)-ONHPI (SH-351.7)

On 0.5 mmol scale, Fmoc-His(Trt)-ONHPI (**SH-351.7**) was obtained as a colorless solid (160.6 mg, 0.210 mmol, 42%).
NOTE: The compound was found to be of limited stability towards silica gel and was therefore purified using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35, m/m).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.86 – 7.70 (m, 6H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 15H), 7.12 – 7.02 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.01 – 4.75 (m, 1H), 4.31 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 169.8, 162.5, 156.7, 144.8, 143.2, 142.0, 136.1, 135.9, 135.0, 130.4, 129.4, 129.0, 128.9, 128.6, 128.0, 126.1, 124.8, 121.7, 120.9, 76.2, 67.6, 53.8, 47.8, 30.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₄₈H₃₇N₄O₆ [M + H]⁺ 765.2708; found 765.2702.

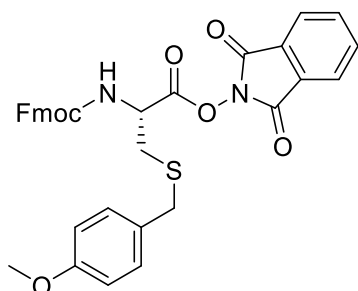
Fmoc-His(Mtt)-ONHPI (SH-481)

On 1.0 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless foam (469.0 mg, 0.602 mmol, 60%).

NOTE: The compound was found to be of limited stability towards silica gel and was therefore purified using deactivated silica gel (SiO₂/H₂O 100:35, m/m).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.77 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 7H, overlapping with the solvent signal), 7.14 – 7.04 (m, 6H), 7.02 – 6.91 (m, 4H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 3.35 (d, J = 5.5 Hz, 2H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₄₉H₃₈N₄O₆Na [M + Na]⁺ 801.2684; found 801.2675.

Fmoc-Cys(Mob)-ONHPI (SH-457)

On 1.0 mmol scale, Fmoc-Cys(Mob)-ONHPI (**SH-457**) was obtained as a colorless solid (518.3 mg, 0.852 mmol, 85%).

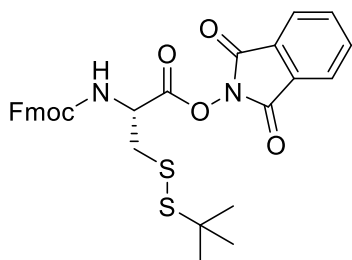
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.18 – 2.93 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 161.4, 158.9, 155.6, 143.8, 143.7, 141.3, 135.0, 130.2, 129.3, 128.8, 127.8, 127.2, 125.2, 124.2, 120.1, 114.2, 67.6, 55.3, 52.1, 47.1, 36.2, 33.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 631.1509; found 631.1504.

Fmoc-Cys(StBu)-ONHPI (SH-431)



On 1.0 mmol scale, Fmoc-Cys(StBu)-ONHPI (**SH-431**) was obtained as a colorless solid (383.7 mg, 0.665 mmol, 67%).

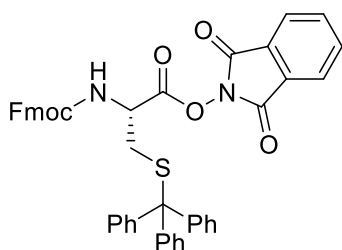
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 1H),

4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.50 – 3.17 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 161.4, 155.6, 143.8, 143.7, 141.3, 134.9, 128.8, 127.8, 127.2, 125.3, 124.1, 120.0, 67.7, 52.4, 48.6, 47.1, 42.1, 29.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 599.1281; found 599.1293.

Fmoc-Cys(Trt)-ONHPI (SH-350.2)



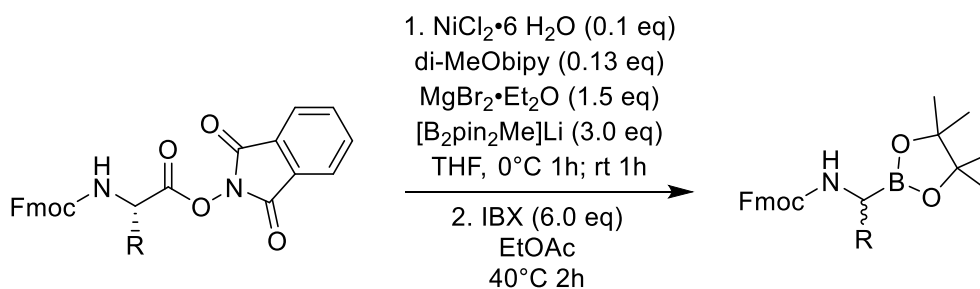
On 1.0 mmol scale, Fmoc-Cys(Trt)-ONHPI (**SH-350.2**) was obtained as a colorless foam (467.0 mg, 0.639 mmol, 64%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 11H), 5.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

4.58 – 4.30 (m, 3H), 4.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97 – 2.77 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 161.3, 155.4, 144.2, 143.9, 143.7, 141.4, 134.9, 129.7, 128.9, 128.3, 127.8, 127.2, 127.2, 125.3, 124.1, 120.1, 67.8, 67.4, 51.7, 47.2, 33.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 753.2030; found 753.2034.

Synthesis of N-Fmoc- α -aminopinacolyl boronates*General procedure*

A round-bottom flask was charged with the corresponding NHPI ester (1.0 eq) and MgBr₂·OEt₂ (1.5 eq). After evacuating and flushing the flask with nitrogen for three times, a suspension of NiCl₂·6 H₂O (0.1 eq) and 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine (0.13 eq) in stabilized THF (4 mL/mmol), prepared 24 hours prior to use, was added. The suspension was stirred for 10 minutes at room temperature and then cooled to 0°C. Afterwards, a suspension of pre-complexed [B₂pin₂Me]Li (3.0 eq) in stabilized THF (5 mL/mmol), prepared one hour prior to use, was added in one portion. The resulting mixture was stirred for one hour at 0°C and for one additional hour at ambient temperature. The suspension was diluted with ether (~ 50 mL/mmol) and quickly filtered through a short pad of celite and silica gel. After washing with additional ether (~ 100 mL/mmol), the filtrate was concentrated *in vacuo* to obtain the desired product containing B₂pin₂ and phthalimide as impurities.

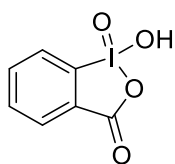
Workup procedure (Route 1)

The crude product was dissolved in ethyl acetate (~ 50 mL/g of crude product). Stabilized 2-iodoxybenzoic acid⁵ (sIBX, 6.0 eq) was added and the mixture was stirred for two hours at 40°C. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was redissolved in methylene chloride and washed three times with aqueous K₂CO₃ solution (w = 10%) and once with saturated aqueous NaCl solution. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and dried *in vacuo* to obtain the corresponding pinacolyl boronate.

NOTE: The organic phase should be washed thoroughly with K₂CO₃ solution to completely remove IBX stabilizers that are present in the material.

Workup procedure (Route 2)

The crude product was dissolved in methylene chloride and washed three times with aqueous K₂CO₃ solution (w = 10%) and once with saturated aqueous NaCl solution. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and dried *in vacuo* to obtain the corresponding pinacolyl boronate as a crude containing B₂pin₂ contaminants.

Stabilized 2-iodoxybenzoic acid (SIBX, SH-398.5)²²¹

The compound was prepared using a protocol described in the literature.²²¹

Analytical data was added for characterization and accurate determination of SIBX composition.

2-Iodobenzoic acid (20.0 g, 80.6 mmol, 1.0 eq) and isophthalic acid (13.4 g, 80.6 mmol, 1.0 eq) were added to a solution of potassium monoperoxysulfate triple salt (Oxone®, 62.0 g, 201.6 mmol, 2.5 eq) in water (200 mL). After mechanically stirring for 3 hours at 70°C, the mixture was allowed to cool to 40°C and a solution of sodium benzoate in water (50 mL) was added. The resulting precipitate was filtered off, washed with cold water (70 mL) and dried *in vacuo* at 60°C to obtain 42.2 g (80%) 2-iodoxybenzoic acid (w = 43%, determined by proton NMR) containing stabilizers. The compound was stored under inert gas at -20°C.

Assignments for determination of mass fraction by NMR:

IBX: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 – 8.10 (m, 1H, overlapping with signal of isophthalic acid), 8.07 – 7.96 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm.

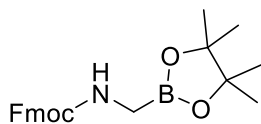
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.5, 146.6, 133.3, 132.9, 131.5, 130.1, 125.0 ppm.

Benzoic Acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 1H, overlapping with signal of isophthalic acid), 7.56 – 7.43 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 132.9, 130.7, 129.3, 128.6 ppm.

Isophthalic Acid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 2H, overlapping with signal of IBX), 7.68 – 7.56 (m, 1H, overlapping with signal of benzoic acid) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.6, 133.4, 131.2, 130.0, 129.2 ppm.

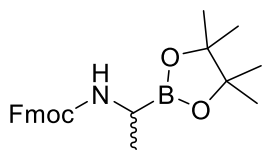
Fmoc-Gly-Bpin (SH-405)

Route 1: On 0.681 mmol scale, Fmoc-Gly-Bpin (**SH-405**) was obtained as a pale yellow oil (117.5 mg, 0.310 mmol, 46%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 144.2, 141.3, 127.7, 127.1, 125.2, 120.0, 84.4, 66.9, 47.4, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₂H₂₆BNO₄Na [*M* + Na]⁺ 402.1851; found 402.1847.

Fmoc-Ala-Bpin (SH-399)

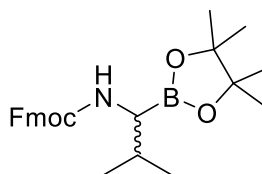
Route 1: On 0.656 mmol scale, Fmoc-Ala-Bpin (**SH-399**) was obtained as a colorless oil (150.6 mg, 0.383 mmol, 58%).

Route 2: On 0.486 mmol scale using **SH-281-BM**, Fmoc-Ala-Bpin (**SH-399**) was obtained as a pale yellow crude material (254.5 mg, containing B₂pin₂ as impurity) that was directly used in the next step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 1.27 – 1.23 (m, 15H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 144.1, 144.0, 141.3, 127.6, 127.0, 125.2, 119.9, 84.1, 66.7, 47.3, 25.0, 16.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₃H₂₈BNO₄Na [M + Na]⁺ 416.2008; found 416.2005.

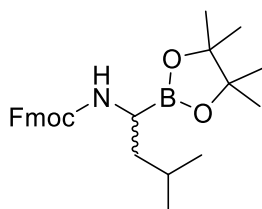
Fmoc-Val-Bpin (SH-417)

Route 1: On 0.887 mmol scale, Fmoc-Val-Bpin (**SH-417**) was obtained as a colorless oil (247.2 mg, 0.587 mmol, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 13H), 1.02 – 0.80 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 144.3, 144.2, 141.4, 127.7, 127.1, 125.3, 120.1, 84.2, 66.8, 47.5, 30.6, 25.1, 24.9, 20.0, 19.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₅H₃₂BNO₄Na [M + Na]⁺ 444.2321; found 444.2342.

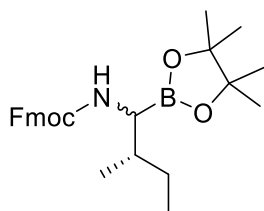
Fmoc-Leu-Bpin (SH-407)

Route 1: On 0.772 mmol scale, Fmoc-Leu-Bpin (**SH-407**) was obtained as a pale yellow oil (234.6 mg, 0.539 mmol, 70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.47 – 4.29 (m, 2H), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.26 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 1.56 – 1.39 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.00 – 0.84 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 144.2, 144.1, 141.3, 127.6, 127.0, 125.2, 119.9, 84.0, 66.7, 47.4, 40.4, 25.3, 24.9, 24.8, 23.2, 22.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₆H₃₄BNO₄ [M + Na]⁺ 458.2478; found 458.2471.

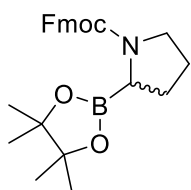
Fmoc-Ile-Bpin (SH-406)

Route 1: On 0.712 mmol scale, Fmoc-Ile-Bpin (**SH-406**) was obtained as a pale yellow oil (160.9 mg, 0.370 mmol, 52%) as a mixture of diastereomers.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.5H, diastereomer), 5.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H, diastereomer), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 0.5H, diastereomer), 3.29 (dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 0.5H, diastereomer), 1.84 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.39 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.17 – 1.03 (m, 1H), 0.98 – 0.83 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (157.1 and 156.9, diastereomers), 144.3, 144.2, 141.4, 127.7, 127.1, 125.3, 120.0, 84.2, 66.7, 47.5, 37.4, 27.0, 25.1, 24.9, (16.8 and 16.7, diastereomers), (12.3 and 12.1, diastereomers) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 458.2478; found 458.2467.

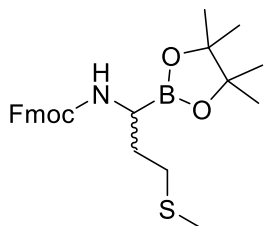
Fmoc-Pro-Bpin (SH-412)

Route 1: On 0.908 mmol scale, Fmoc-Pro-Bpin (**SH-412**) was obtained as a colorless solid (231.3 mg, 0.552 mmol, 61%) as a mixture of rotamers.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.69 – 4.00 (m, 3H), 3.63 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 0.5H, rotamer), 3.13 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 0.5H, rotamer), 2.11 – 1.72 (m, 4H), 1.32 – 1.15 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 144.9, 144.43, 144.41, 141.40, 141.36, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.6, 125.5, 120.0, 83.9, 83.8, 67.4, 67.3, 47.7, 47.5, 47.3, 46.2, 29.1, 28.1, 27.2, 25.8, 25.01, 24.96, 24.7, 24.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BNO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 442.2164; found 442.2155.

Fmoc-Met-Bpin (SH-409.2)

Route 2: On 0.784 mmol scale, Fmoc-Met-Bpin (**SH-409.2**) was obtained as a pale yellow crude material (350.7 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

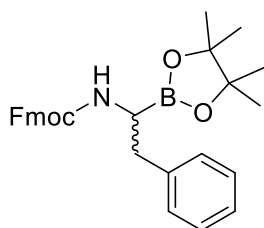
NOTE: For spectroscopic analysis, a small amount of Fmoc-Met-B(OH) $_2$ (**SH-474**) was esterified with pinacol (1.0 eq) in methylene chloride for one hour. After drying *in vacuo*, the title compound was obtained as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 2.61 – 2.43 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.27 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 144.3, 144.1, 141.5, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 84.4, 66.8, 47.5, 31.5, 30.2, 25.0, 24.9, 15.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BNO}_4\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 476.2042; found 476.2048.

Fmoc-Phe-Bpin (SH-411)



Route 1: On 0.783 mmol scale, Fmoc-Phe-Bpin (**SH-411**) was obtained as a colorless solid (168.6 mg, 0.359 mmol, 46%).

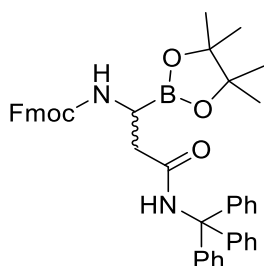
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.37 – 7.15 (m, 7H), 4.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.55 – 4.30 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.46 (q, $J = 6.3$

Hz, 1H), 3.09 – 2.84 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 144.1, 144.0, 141.4, 139.5, 129.5, 128.4, 127.7, 127.1, 126.4, 125.2, 120.0, 84.2, 66.8, 47.4, 36.8, 25.0, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{BNO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 492.2322; found 492.2313.

Fmoc-Asn(Trt)-Bpin (SH-400)



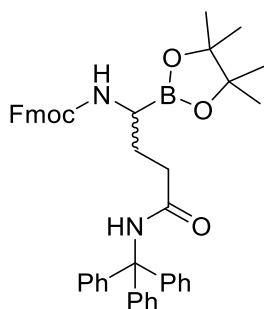
Route 1: On 0.800 mmol scale, Fmoc-Asn(Trt)-Bpin (**SH-400**) was obtained as a colorless solid (204.6 mg, 0.301 mmol, 38%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 17H, overlapping with the solvent signal), 6.63 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.47 – 4.26 (m, 2H), 4.21

(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 1.27 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 144.5, 144.1, 144.0, 141.3, 128.7, 128.0, 127.6, 127.6, 127.1, 125.3, 119.9, 83.7, 71.0, 66.9, 47.3, 39.1, 24.8, 24.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{BN}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 701.3165; found 701.3152.

Fmoc-Gln(Trt)-Bpin (SH-403)

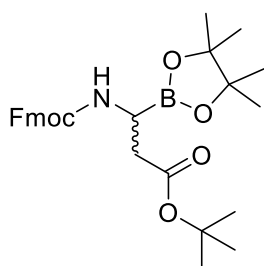
Route 1: On 0.780 mmol scale, Fmoc-Gln(Trt)-Bpin (**SH-403**) was obtained as a colorless solid (231.4 mg, 0.334 mmol, 43%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 17H), 7.12 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 2H), 2.11 – 1.78 (m, 2H), 1.31 –

1.26 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 157.6, 144.8, 144.1, 143.9, 141.3, 128.8, 127.9, 127.7, 127.1, 126.9, 125.2, 123.5, 120.0, 84.2, 70.6, 66.8, 47.4, 34.9, 27.9, 24.9, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{BN}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 715.3321; found 715.3303.

Fmoc-Asp(tBu)-Bpin (SH-401)

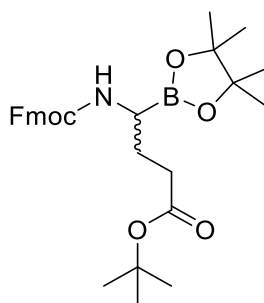
Route 1: On 0.897 mmol scale, Fmoc-Asp(tBu)-Bpin (**SH-401**) was obtained as a colorless oil (230.3 mg, 0.467 mmol, 52%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m,

1H), 2.78 – 2.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 – 1.25 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 156.9, 144.1, 143.9, 141.2, 127.6, 127.0, 125.2, 119.9, 84.3, 80.9, 66.9, 47.2, 37.4, 28.2, 24.9, 24.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BNO}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 516.2533; found 516.2529.

Fmoc-Glu(tBu)-Bpin (SH-404)

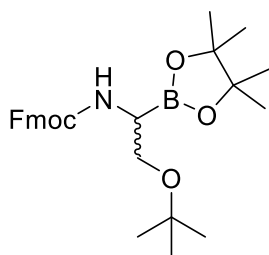
Route 1: On 0.587 mmol scale, Fmoc-Glu(tBu)-Bpin (**SH-404**) was obtained as a pale yellow oil (192.0 mg, 0.378 mmol, 64%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 2H), 1.44 (s,

9H), 1.28 – 1.25 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 157.1, 144.2, 144.0, 141.3, 127.7, 127.1, 125.2, 120.0, 84.2, 80.3, 66.9, 47.3, 33.1, 28.2, 26.8, 24.9, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BNO}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 530.2690; found 530.2683.

Fmoc-Ser(tBu)-Bpin (SH-413)

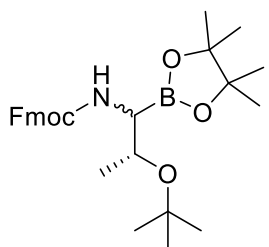
Route 1: On 0.727 mmol scale, Fmoc-Ser(tBu)-Bpin (**SH-413**) was obtained as a colorless oil (182.7 mg, 0.393 mmol, 54%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 4.1$

Hz, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 1.29 (s, 12H), 1.17 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 144.2, 144.1, 141.4, 127.7, 127.1, 125.3, 120.0, 84.1, 72.9, 67.0, 63.0, 47.4, 27.6, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BNO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 488.2584; found 488.2608.

Fmoc-Thr(tBu)-Bpin (SH-414)

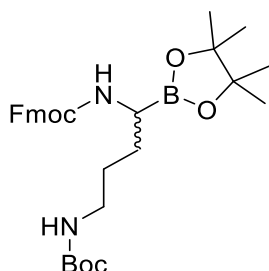
Route 1: On 0.967 mmol scale, Fmoc-Thr(tBu)-Bpin (**SH-414**) was obtained as a pale yellow oil (295.2 mg, 0.616 mmol, 64%) as a mixture of diastereomers.

Route 2: On 0.471 mmol scale, Fmoc-Thr(tBu)-Bpin (**SH-414**) was obtained as a pale yellow crude material (316.7 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H, diastereomer), 5.37 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.5H, diastereomer), 4.52 – 4.17 (m, 3H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 0.5H, diastereomer), 2.88 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 0.5H, diastereomer), 1.29 – 1.21 (m, 21H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (157.5 and 157.1, diastereomers), 144.1, 141.3, 127.7, 127.6, 127.1, 127.1, 125.3, 125.2, 120.1, 120.0, 84.1, 83.8, 73.9, 73.2, 70.3, 68.0, 67.3, 66.8, 47.4, 47.3, 28.9, 28.7, 25.1, 24.9, 24.8, 21.3, 20.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BNO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 502.2740; found 502.2760.

Fmoc-Orn(Boc)-Bpin (SH-410.2)

Route 1: On 0.747 mmol scale, Fmoc-Orn(Boc)-Bpin (**SH-410.2**) was obtained as a colorless solid (178.4 mg, 0.332 mmol, 45%).

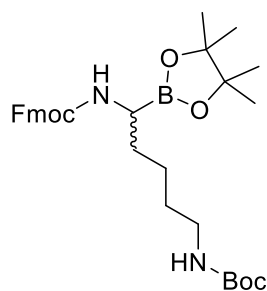
Route 2: On 0.830 mmol scale, Fmoc-Orn(Boc)-Bpin (**SH-410.2**) was obtained as a pale yellow crude material (475 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.25 – 2.99 (m, 3H), 1.77 – 1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.29 – 1.26 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 156.1, 144.2, 144.0, 141.4, 127.7, 127.1, 125.2, 125.1, 120.0, 84.3, 79.1, 66.7, 47.4, 40.5, 28.7, 28.5, 27.3, 25.1, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BN}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 559.2955; found 559.2952.

Fmoc-Lys(Boc)-Bpin (SH-408.2)



Route 1: On 0.840 mmol scale, Fmoc-Lys(Boc)-Bpin (**SH-408.2**) was obtained as a pale yellow oil (143.2 mg, 0.428 mmol, 51%).

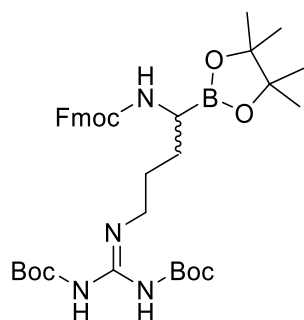
Route 2: On 0.845 mmol scale, Fmoc-Lys(Boc)-Bpin (**SH-408.2**) was obtained as a pale yellow crude material (466 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.78 – 4.58 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 1.74 – 1.32 (m, 15H), 1.25 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz CDCl_3) δ 157.0, 156.1, 144.3, 144.2, 141.4, 127.7, 127.1, 125.3, 120.1, 84.3, 79.1, 66.8, 47.5, 40.6, 31.2, 29.9, 28.6, 25.0, 24.9, 24.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BN}_2\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 573.3112; found 573.3121.

Fmoc-Arg(Boc) $_2$ -Bpin (SH-434)



Route 1: On 0.674 mmol scale, Fmoc-Arg(Boc) $_2$ -Bpin (**SH-434**) was obtained as a colorless oil (213.6 mg, 0.315 mmol, 47%).

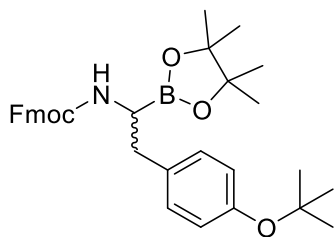
Route 2: On 0.419 mmol scale, Fmoc-Arg(Boc) $_2$ -Bpin (**SH-434**) was obtained as a pale yellow crude material (243 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.49 (s, 1H), 8.34 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 1.82 – 1.55 (m, 4H), 1.51 – 1.46 (m, 18H), 1.26 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 157.0, 156.3, 153.4, 144.3, 144.1, 141.4, 127.7, 127.1, 125.35, 125.29, 120.0, 84.3, 83.1, 79.3, 66.8, 47.5, 40.9, 28.7, 28.4, 28.2, 26.5, 25.0, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{36}H_{52}BN_4O_8$ $[M + H]^+$ 679.3879; found 679.3866.

Fmoc-Tyr(tBu)-Bpin (SH-416)



Route 1: On 0.482 mmol scale, Fmoc-Tyr(tBu)-Bpin (**SH-416**) was obtained as a yellow oil (147.2 mg, 0.272 mmol, 56%).

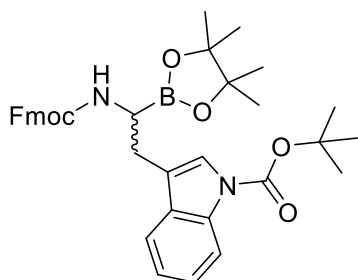
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 6.2$

Hz, 1H), 4.54 – 4.30 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.43 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.03 – 2.64 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.25 – 1.16 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 153.9, 144.3, 144.1, 141.5, 134.4, 130.0, 127.8, 127.2, 125.3, 125.2, 124.2, 120.1, 84.3, 78.4, 66.8, 47.5, 36.2, 29.0, 25.2, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{33}H_{40}BNO_5Na$ $[M + Na]^+$ 564.2898; found 564.2908.

Fmoc-Trp(Boc)-Bpin (SH-415)



Route 1: On 0.710 mmol scale, Fmoc-Trp(Boc)-Bpin (**SH-415**) was obtained as a colorless oil (144.7 mg, 0.238 mmol, 34%).

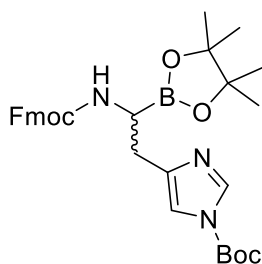
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.23

– 2.94 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.26 – 1.19 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2, 149.8, 144.2, 144.1, 141.4, 135.6, 131.1, 127.8, 127.2, 125.4, 124.5, 123.7, 122.6, 120.0, 119.5, 118.5, 115.3, 84.4, 83.5, 67.2, 47.4, 28.4, 26.3, 25.0, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{36}H_{41}BN_2O_6Na$ $[M + Na]^+$ 631.2956; found 631.2962.

Fmoc-His(Boc)-Bpin (SH-437.4)



Route 1: On 0.819 mmol scale, Fmoc-His(Boc)-Bpin (**SH-437.4**) was obtained as a colorless oil (222.0 mg, 0.397 mmol, 48%).

Route 2: On 0.434 mmol scale, Fmoc-His(Boc)-Bpin (**SH-437.4**) was obtained as a pale yellow crude material (196.5 mg, containing B_2pin_2 as impurity) that was directly used in the next step.

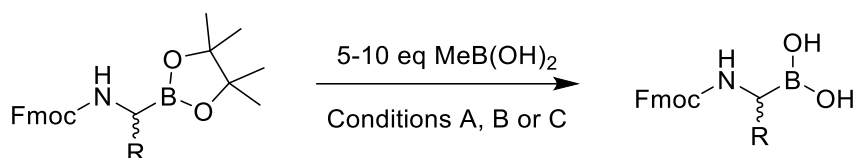
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 3.45 (q, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.02 – 2.79 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.28 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 147.1, 144.2, 141.8, 141.4, 136.3, 127.7, 127.1, 125.4, 120.0, 113.9, 85.6, 83.9, 77.2, 67.0, 47.4, 29.2, 28.0, 25.0, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{BN}_3\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 582.2751; found 582.2760.

Synthesis of N-Fmoc- α -aminoboronic acids

General procedure



Conditions A: $\text{MeCN}/0.1\text{ N HCl}_{\text{aq}}$ (1:1, v/v)

The respective Fmoc-protected pinacolyl boronate (1.0 eq) was dissolved in acetonitrile (~ 10 mL/mmol). Methylboronic acid (5.0 eq) and dilute aqueous HCl (0.1 N, ~ 10 mL/mmol) were added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight. The solution was diluted with acetonitrile and deionized water, and volatiles were removed by freeze-drying to obtain the corresponding Fmoc- α -aminoboronic acid.

Conditions B: $\text{MeCN}/0.1\text{ N HCl}_{\text{aq}}$ (9:1, v/v)

The respective Fmoc-protected pinacolyl boronate (1.0 eq) was dissolved in acetonitrile (~ 10 mL/mmol). Methylboronic acid (10.0 eq) and dilute aqueous HCl (0.1 N, ~ 1 mL/mmol) were added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for two hours. The solution was diluted with acetonitrile and deionized water, and volatiles were removed by freeze-drying to obtain the corresponding Fmoc- α -aminoboronic acid.

Conditions C: $\text{MeCN}/\text{phosphate buffer pH 7}$ (1:1, v/v)

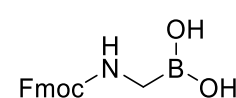
The respective Fmoc-protected pinacolyl boronate (1.0 eq) was dissolved in acetonitrile (~ 10 mL/mmol) and phosphate buffer pH 7.0 (~ 10 mL/mmol) After the addition of MeB(OH)_2 (10.0 eq), the resulting mixture was stirred at room temperature for two hours and concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in methylene chloride and deionized water, the aqueous phase was extracted twice with methylene chloride. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to obtain the corresponding Fmoc- α -aminoboronic acid.

NOTE: Most Fmoc-protected α -aminoboronic acids could be stored at -20°C for several weeks without appreciable deterioration. However, it is expected that the compounds are prone to disproportionation and decomposition. Long-term storage should therefore be avoided.

Determination of loading efficiency onto 1-glycerol polystyrene resin

1-Glycerol polystyrene resin (100.0 mg, $B_{\text{max.}} = 0.60$ mmol/g, 0.06 mmol) was weighed into a 5 mL polypropylene reaction vessel equipped with a polyethylene frit. The respective N-Fmoc- α -aminoboronic acid (0.072 mmol, 1.2 eq) was dissolved in methylene chloride (1.5 mL) and added as a solution to the resin. The reaction vessel was shaken on an orbital shaker for two hours, before the resin was washed thoroughly with methylene chloride (9x) to remove unbound material. Cleavage was performed by treating the resin with a solution of DCM/MeOH/H₂O (5:4:1, v/v/v) for 3x 30 min and collecting the cleavage fractions. The combined solutions were concentrated under reduced pressure to remove DCM and MeOH. The resulting suspension was diluted with acetonitrile and freeze-dried to constant weight. The loading efficiency is expressed by the molar fraction of freeze-dried compound with a theoretical scale of 0.06 mmol.

Fmoc-Gly-B(OH)₂ (SH-452)

 On 0.148 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Gly-B(OH)₂ (**SH-452**) as a colorless oil (41.3 mg, 0.139 mmol, 94%).

Loading efficiency: 66%

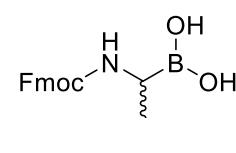
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.6, 145.2, 142.1, 128.7, 128.2, 126.2, 121.0, 67.2, 48.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₆H₁₆BNO₄Na [M + Na]⁺ 320.1067; found 320.1072.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₃BN₂O₄Na [DEA ester + Na]⁺ 389.1647; found 389.1657.

Fmoc-Ala-B(OH)₂ (SH-420.2 and SH-470)

 Route 1: Conditions A were used with Fmoc-Ala-Bpin (**SH-399**) on 0.252 mmol scale to obtain the title compound Fmoc-Ala-B(OH)₂ (**SH-420.2**) as a colorless solid (73.7 mg, 0.237 mmol, 94%).

Route 2: Crude **SH-399** (254.5 mg, 0.486 mmol based on **SH-281-BM**) was transesterified using conditions A. After stirring at ambient temperature overnight, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methanol and concentrated *in vacuo* twice, before it was

dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain **SH-470** (80.1 mg, 0.257 mmol, 53%, 2 steps) as a colorless solid.

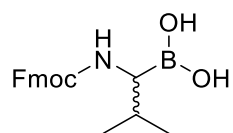
Loading efficiency: 81%

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.93 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.1, 145.21, 145.17, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 67.1, 48.1, 17.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BNO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 334.1224; found 334.1234.

Fmoc-Val-B(OH) $_2$ (SH-444.2)



On 0.384 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Val-B(OH) $_2$ (**SH-444.2**) as a colorless solid (125.1 mg, 0.369 mmol, 96%).

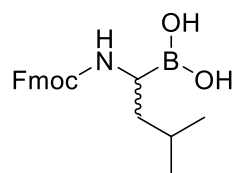
Loading efficiency: 46%

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.42 – 4.18 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.4, 145.3, 145.2, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 67.1, 48.2, 30.7, 20.7, 20.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_4$ [DEA ester + H] $^+$ 409.2297; found 409.2302.

Fmoc-Leu-B(OH) $_2$ (SH-447)



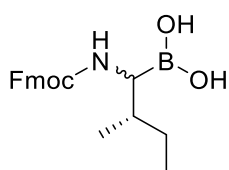
On 0.104 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Leu-B(OH) $_2$ (**SH-447**) as a colorless solid (33.6 mg, 0.095 mmol, 91%).

Loading efficiency: 60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 9.7, 5.2$ Hz, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 2H), 0.92 – 0.82 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.1, 145.3, 145.2, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 67.0, 48.2, 40.9, 26.0, 23.6, 22.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BNO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 376.1694; found 376.1696.

Fmoc-Ile-B(OH)₂ (SH-453)

On 0.349 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Ile-B(OH)₂ (**SH-453**) as a colorless solid (115.1 mg, 0.326 mmol, 93%) as a mixture of diastereomers.

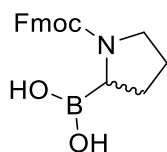
Loading efficiency: 64%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 0H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.48 – 1.31 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.91 – 0.79 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.3, 145.3, 145.2, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 67.1, 48.2, (37.6 and 37.5, diastereomers), (27.9 and 27.4, diastereomers), (17.3 and 17.1, diastereomers), (12.4 and 12.0, diastereomers) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₄BNO₄Na [M + Na]⁺ 376.1694; found 376.1697.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₄H₃₂BN₂O₄ [DEA ester + H]⁺ 423.2454; found 423.2440.

Fmoc-Pro-B(OH)₂ (SH-462)

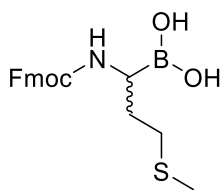
On 0.284 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Pro-B(OH)₂ (**SH-462**) as a colorless solid (93.2 mg, 0.276 mmol, 97%) as a mixture of rotamers.

Loading efficiency: 60%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.38 – 4.18 (m, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 0.5H, rotamer), 2.96 – 2.89 (m, 0.5H, rotamer), 2.13 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 156.4, 156.2, 145.5, 145.3, 145.2, 145.0, 142.1, 142.0, 128.7, 128.2, 126.5, 126.3, 126.2, 121.0, 118.7, 68.2, 67.8, 48.2, 48.1, 48.1, 47.3, 29.9, 28.9, 27.3, 26.5 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₁₉H₂₀BNO₄Na [M + Na]⁺ 360.1381; found 360.1392.

Fmoc-Met-B(OH)₂ (SH-474)

Route 2: Crude **SH-409.2** (350.7 mg, 0.784 mmol based on **SH-361**) was transesterified using conditions A. After stirring at ambient temperature overnight, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methanol and concentrated *in vacuo* twice, before it was dissolved in

water/acetonitrile and lyophilized to obtain **SH-474** (107.8 mg, 0.290 mmol, 37%, 2 steps) as a colorless solid.

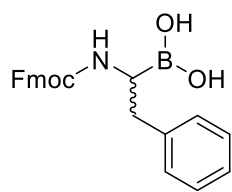
Loading efficiency: 43%

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 – 1.69 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 145.3, 145.2, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 67.0, 48.2, 32.2, 31.4, 15.3 ppm. (carbamate not observed)

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BNO}_4\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 394.1258; found 394.1260.

Fmoc-Phe-B(OH) $_2$ (**SH-439**)



On 0.133 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Phe-B(OH) $_2$ (**SH-439**) as a colorless solid (46.9 mg, 0.121 mmol, 91%).

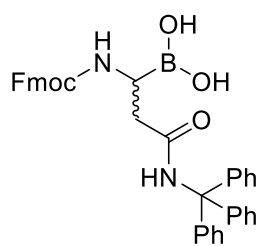
Loading efficiency: 46%

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.0, 145.1, 142.1, 141.1, 130.1, 129.2, 128.7, 128.1, 127.0, 126.2, 121.0, 67.0, 48.1, 37.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BNO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 410.1538; found 410.1551.

Fmoc-Asn(Trt)-B(OH) $_2$ (**SH-460**)



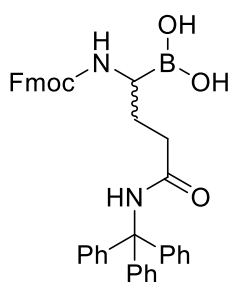
On 0.309 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Asn(Trt)-B(OH) $_2$ (**SH-460**) as a colorless solid (155.1 mg, 0.260 mmol, 84%).

Loading efficiency: 44%

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 17H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 173.6, 158.1, 145.6, 145.2, 145.1, 142.1, 129.6, 128.7, 128.7, 128.2, 127.8, 126.2, 121.0, 71.1, 67.2, 48.1, 39.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 410.1538; found 410.1532.

Fmoc-Gln(Trt)-B(OH)₂ (SH-450)

On 0.330 mmol scale, conditions A were used to obtain Fmoc-Gln(Trt)-B(OH)₂ (**SH-450**) as a colorless solid (190.8 mg, 0.313 mmol, 95%).

Loading efficiency: 62%

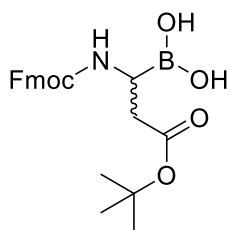
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 16H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (dd, J =

8.9, 5.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 174.3, 158.3, 145.7, 145.2, 142.1, 129.6, 128.7, 128.7, 128.2, 127.7, 126.2, 121.0, 70.8, 67.1, 48.2, 35.1, 28.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₈H₃₅BN₂O₅Na [M + Na]⁺ 633.2538; found 633.2543.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₄₂H₄₃BN₃O₅ [DEA ester + H]⁺ 680.3297; found 680.3305.

Fmoc-Asp(tBu)-B(OH)₂ (SH-473)

On 0.197 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Asp(tBu)-B(OH)₂ (**SH-473**) as a colorless solid (77.0 mg, 0.187 mmol, 95%).

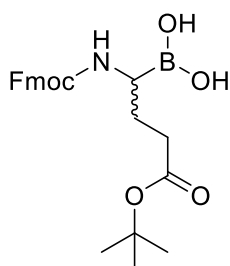
Loading efficiency: 71%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.34 – 4.24

(m, 2H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 0H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 173.6, 157.9, 145.2, 145.1, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 81.8, 67.2, 48.1, 38.3, 28.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₂H₂₆BNO₆Na [M + Na]⁺ 434.1749; found 434.1751.

Fmoc-Glu(tBu)-B(OH)₂ (SH-451)

On 0.381 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Glu(tBu)-B(OH)₂ (**SH-451**) as a colorless solid (147.6 mg, 0.347 mmol, 91%).

Loading efficiency: 84%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.34 –

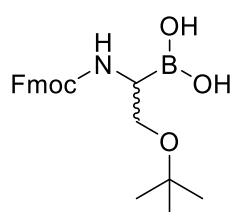
4.25 (m, 2H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 174.4, 158.2, 145.2, 145.2, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 81.1, 67.1, 48.2, 33.8, 28.3, 27.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BNO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 448.1906; found 448.1914.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{O}_6$ [DEA ester + H] $^+$ 495.2666; found 495.2661.

Fmoc-Ser(tBu)- $\text{B}(\text{OH})_2$ (SH-465)



On 0.399 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Ser(tBu)-

$\text{B}(\text{OH})_2$ (SH-465) as a colorless solid (145.8 mg, 0.380 mmol, 95%).

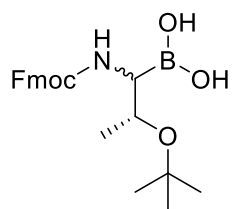
Loading efficiency: 67%

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 1.12 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.2, 145.2, 145.1, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 118.7, 74.0, 67.2, 63.2, 48.1, 27.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BNO}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 406.1800; found 406.1792.

Fmoc-Thr(tBu)- $\text{B}(\text{OH})_2$ (SH-461.3)



On 0.617 mmol scale, conditions C were used to obtain Fmoc-Thr(tBu)-

$\text{B}(\text{OH})_2$ (SH-461.3) as a colorless solid (180.4 mg, 0.454 mmol, 74%) as a mixture of diastereomers.

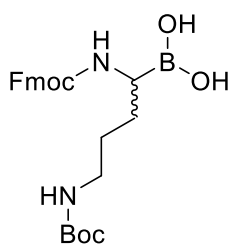
Route 2: Crude SH-414 (316.7 mg, 0.471 mmol based on SH-363) was transesterified using conditions C. After stirring at ambient temperature for two hours, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methylene chloride and water and the aqueous phase was extracted twice with methylene chloride. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain SH-461.3 (103.5 mg, 0.261 mmol, 55%, 2 steps) as a colorless solid.

Loading efficiency: 66%

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 158.1, 145.3, 145.0, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 126.2, 121.0, 75.6, 68.4, 67.1, 48.2, 28.5, 20.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BNO}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 420.1957; found 420.1970.

Fmoc-Orn(Boc)-B(OH)₂ (SH-472)

Route 1: On 0.559 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Orn(Boc)-B(OH)₂ (**SH-472**) as a colorless solid (235.0 mg, 0.517 mmol, 93%).

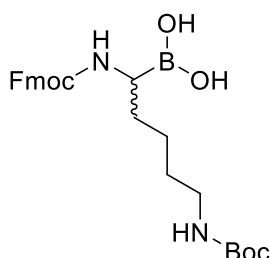
Route 2: Crude **SH-410.2** (475 mg, 0.830 mmol based on **SH-093**) was transesterified using conditions B. After stirring at ambient temperature for two hours, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methanol and concentrated *in vacuo* twice, before it was dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain compound **SH-472** (146.8 mg, 0.323 mmol, 39%, 2 steps) as a colorless solid.

Loading efficiency: 84%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 3H), 1.68 – 1.26 (m, 13H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.2, 157.5, 145.2, 145.1, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 79.5, 67.1, 48.1, 40.8, 29.1, 28.7, 28.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₄H₃₁BN₂O₆Na [M + Na]⁺ 477.2172; found 477.2177.

Fmoc-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-458)

Route 1: On 0.252 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Lys(Boc)-B(OH)₂ (**SH-458**) as a colorless solid (111.9 mg, 0.239 mmol, 95%).

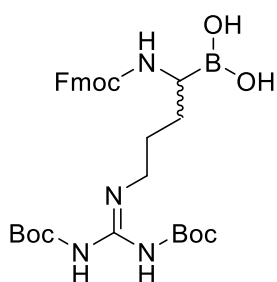
Route 2: Crude **SH-408.2** (466 mg, 0.845 mmol based on **SH-084**) was transesterified using conditions B. After stirring at ambient temperature for two hours, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methanol and concentrated *in vacuo* twice, before it was dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain compound **SH-458** (141.1 mg, 0.301 mmol, 36%, 2 steps) as a colorless solid.

Loading efficiency: 66%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.00 – 2.82 (m, 3H), 1.68 – 1.39 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.30 – 1.19 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.2, 157.5, 145.2, 145.1, 142.1, 128.7, 128.2, 126.2, 121.0, 79.4, 67.1, 48.1, 40.8, 31.5, 30.5, 28.7, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₅H₃₃BN₂O₆Na [M + Na]⁺ 491.2328; found 491.2339.

Fmoc-Arg(Boc)₂-B(OH)₂ (SH-467.5)

Route 1: Conditions C were used with Fmoc-Arg(Boc)₂-Bpin (**SH-434**) on 0.250 mmol scale to obtain the title compound **SH-467.5** (84.7 mg, 0.142 mmol, 57%) as a colorless oil.

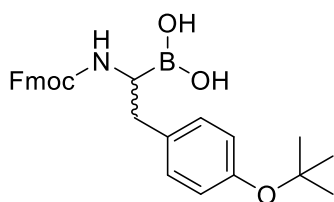
Route 2: Crude **SH-434** (243 mg, 0.419 mmol based on **SH-433.3**) was transesterified using conditions C. After stirring at ambient temperature for two hours, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methylene chloride and water, the aqueous phase was extracted twice with methylene chloride. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain compound **SH-467.5** (56.3 mg, 0.094 mmol, 23%, 2 steps) as a colorless solid.

Loading efficiency: 54%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.95 – 2.91 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 164.4, 158.2, 156.9, 153.8, 145.2, 145.1, 142.1, 128.7, 128.1, 126.2, 121.0, 84.2, 79.8, 67.1, 48.2, 41.2, 28.9, 28.5, 28.2, 27.4 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₀H₄₂BN₄O₈ [M + H]⁺ 597.3096; found 597.3100.

Fmoc-Tyr(tBu)-B(OH)₂ (SH-459)

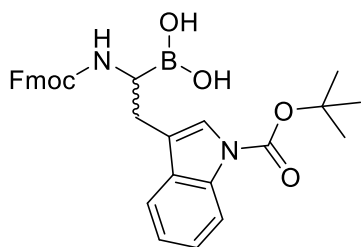
On 0.255 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Tyr(tBu)-B(OH)₂ (**SH-459**) as a pale yellow solid (115.8 mg, 0.252 mmol, 99%).

Loading efficiency: 26%

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.91 – 2.62 (m, 2H), 1.22 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 154.4, 149.3, 145.2, 142.1, 136.1, 130.6, 128.7, 128.1, 126.2, 124.8, 121.0, 79.0, 67.0, 48.1, 36.8, 29.0 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₇H₃₀BNO₅Na [M + Na]⁺ 482.2114; found 482.2107.

Fmoc-Trp(Boc)-B(OH)₂ (SH-466)

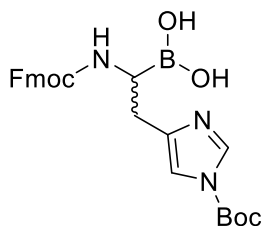
On 0.238 mmol scale, conditions B were used to obtain Fmoc-Trp(Boc)-B(OH)₂ (**SH-466**) as a pale yellow solid (114.5 mg, 0.218 mmol, 91%).

Loading efficiency: 49%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.16 (m, 4H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 4.13 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 1.53 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.1, 150.8, 145.1, 142.0, 136.3, 131.9, 128.7, 128.1, 126.2, 126.2, 125.2, 124.5, 123.4, 120.9, 120.3, 119.8, 115.9, 84.6, 67.2, 48.1, 28.3, 26.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₀H₃₁BN₂O₆Na [M + Na]⁺ 549.2173; found 549.2175.

Fmoc-His(Boc)-B(OH)₂ (SH-486.4)

Route 1: On 0.351 mmol scale, conditions C were used to obtain Fmoc-His(Boc)-B(OH)₂ (**SH-486.4**) as a colorless solid (81.2 mg, 0.170 mmol, 48%).

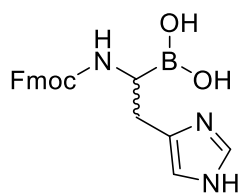
Route 2: Crude **SH-351.7** (196.5 mg, 0.434 mmol based on **SH-436**) was transesterified using conditions C. After stirring at ambient temperature for two hours, volatiles were removed *in vacuo*. The residue was redissolved in methylene chloride and water, the aqueous phase was extracted twice with methylene chloride. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water/acetonitrile and lyophilized to obtain compound **SH-486.4** (62.3 mg, 0.131 mmol, 30%, 2 steps) as a colorless solid.

Loading efficiency: 70%

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.20 – 3.16 (m, 1H), 2.85 – 2.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.1, 148.0, 145.1, 142.0, 141.8, 137.9, 128.7, 128.1, 126.2, 126.2, 120.9, 115.3, 86.7, 67.2, 48.0, 30.0, 27.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₅H₂₈BN₃O₆Na [M + Na]⁺ 500.1968; found 500.1959.

Fmoc-His-B(OH)₂ (SH-468.2)

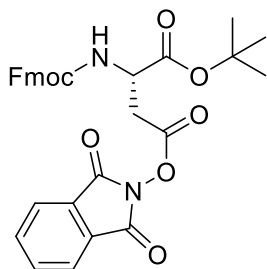
Fmoc-His(Boc)-Bpin (**SH-437.2**, 0.408 g, 0.729 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 9 mL acetonitrile and 1 mL 0.1 N aqueous hydrochloric acid (Procedure B). Methylboronic acid (655 mg, 10.9 mmol, 15 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight before it was

diluted with water and freeze-dried to give a colourless solid (284.8 mg, 0.597 mmol, 82%). A small fraction of the crude was purified by preparative HPLC to confirm complete Boc deprotection.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 8.41 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.01 – 2.80 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 158.3, 145.1, 142.1, 133.2, 128.7, 128.2, 126.2, 121.0, 117.2, 67.3, 48.1, 27.2 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₀BN₃O₄Na [M + Na]⁺ 400.1443; found 400.1427.

Synthesis of fragments with side-chain boronate moieties**Fmoc-(S)-3-amino-4-(tert-butoxy)-4-oxobutanoic acid NHPI ester (SH-545)**

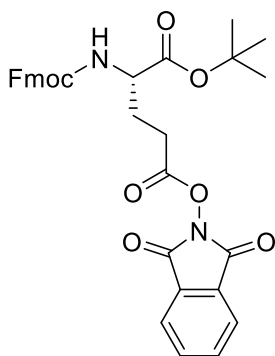
On 1.0 mmol scale, the title compound was obtained after column chromatography as a colorless foam (488.7 mg, 0.878 mmol, 88%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 4.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.19

(m, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 167.4, 161.7, 156.0, 143.9, 141.4, 135.0, 128.9, 127.8, 127.2, 125.4, 124.2, 120.0, 83.7, 67.6, 50.7, 47.2, 34.4, 27.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 579.1738; found 579.1748.

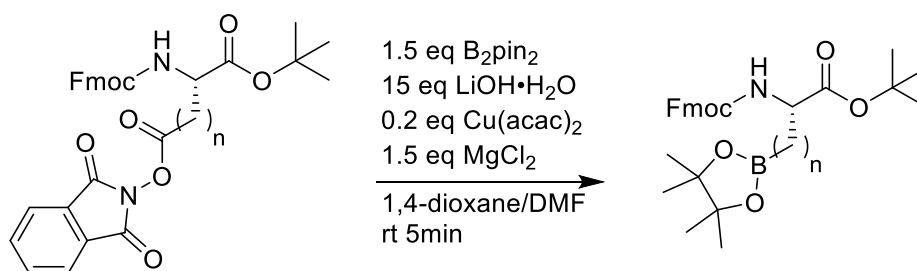
Fmoc-(S)-4-amino-5-(tert-butoxy)-5-oxopentanoic acid NHPI ester (SH-552)

On 2.0 mmol scale, the title compound was obtained after column chromatography as a colorless foam (1.017 g, 1.78 mmol, 89%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 5.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 3H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.61 (m, 2H), 2.46 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 168.9, 161.7, 156.0, 143.8, 143.7, 141.2, 134.7, 128.7, 127.6, 127.0, 125.1, 125.0, 123.8, 119.9, 82.7, 66.9, 53.5, 47.1, 27.9, 27.6, 27.3 ppm.

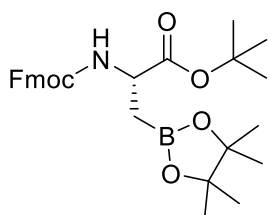
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 593.1894; found 593.1898.

General procedure for Cu-catalyzed decarboxylative borylation⁴³

The respective NHPI ester (1.0 eq), B_2pin_2 (1.5 eq), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.2 eq), grinded $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15 eq) and MgCl_2 (1.5 eq) were weighed into a round-bottom flask. The flask was evacuated and backfilled three times with nitrogen, before a solution of 1,4-dioxane and DMF (4:1, v/v,

degassed, ~ 5 mL/mmol) was added at once. When a dark brown color was observed (usually after 5 min), the reaction was quenched by the addition of ether (~ 10 mL/mmol) and 1 M $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (~ 5 mL/mmol). The organic phase was washed with 1 M $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$, 10% $\text{K}_2\text{CO}_3_{\text{aq}}$, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The crude residue was purified by flash chromatography with a gradient of cyclohexane and ethyl acetate.

Fmoc-(S)-(2-amino-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)boronic acid pinacol ester (SH-546 and SH-553)



Ni-catalyzed decarboxylative borylation (SH-546): On 0.878 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless oil (118.4 mg, 0.240 mmol, 27%).

Cu-catalyzed decarboxylative borylation (SH-553): On 0.744 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless oil (32.3 mg, 0.065

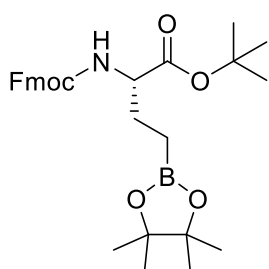
mmol, 9%).

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 155.8, 144.1, 144.0, 141.3, 127.7, 127.0, 125.3, 125.2, 120.0, 83.7, 81.6, 67.0, 51.2, 47.2, 28.0, 24.9, 24.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BNO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 516.2533; found 516.2543.

Fmoc-(S)-(3-amino-4-(tert-butoxy)-4-oxobutyl)boronic acid pinacol ester (SH-554 and SH-564)



Ni-catalyzed decarboxylative borylation (SH-564): On 1.628 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless oil (144.8 mg, 0.285 mmol, 18%).

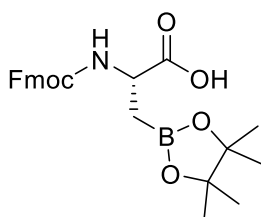
Cu-catalyzed decarboxylative borylation: On 0.878 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless oil (80.2 mg, 0.158 mmol,

18%). Analytical data matches the literature.⁴⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 2.04 – 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 0.96 – 0.74 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 156.1, 144.1, 144.0, 141.3, 127.7, 127.1, 125.2, 120.0, 83.4, 81.8, 66.9, 56.0, 47.3, 28.1, 26.9, 24.9 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BNO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 530.2690; found 530.2703.

Fmoc-(S)-2-amino-3-boronopropanoic acid pinacol ester (SH-547)

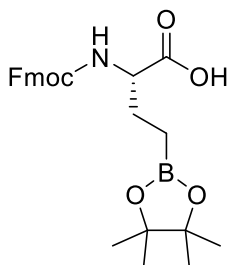
Compound **SH-546** (0.06 g, 0.122 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (4 mL). Trifluoroacetic acid (1 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred at room temperature for 2.5 hours. The solution was dried *in vacuo* and the resulting residue was coevaporated twice with toluene to obtain the title compound as a colorless solid (52.7 mg, 0.121 mmol, 99%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 12H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 156.2, 144.0, 143.8, 141.4, 127.8, 127.1, 125.3, 125.2, 120.1, 84.1, 67.3, 50.7, 47.2, 24.9, 24.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BNO}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 460.1906; found 460.1902.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BNO}_6$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 436.1930; found 436.1970.

Fmoc-(S)-3-amino-4-boronobutanoic acid pinacol ester (SH-555)

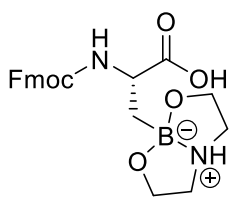
Compound **SH-554** (0.08 g, 0.122 mmol, 1.0 eq) was dissolved in methylene chloride (4 mL). Trifluoroacetic acid (1 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred at room temperature for two hours. The solution was dried *in vacuo* and the resulting residue was coevaporated twice with toluene and freeze-dried to obtain the title compound as a colorless solid (62.33 mg, 0.138 mmol, 87%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.19 (s, 12H), 0.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3CN) δ 174.0, 157.2, 145.1, 145.1, 142.1, 128.7, 128.1, 126.1, 121.0, 84.2, 67.2, 56.3, 48.0, 26.7, 25.2, 25.1 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, CD_3CN) δ 33.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BNO}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 474.2063; found 474.2071.

Fmoc-(S)-2-amino-3-boronopropanoic acid DEA ester (SH-551)

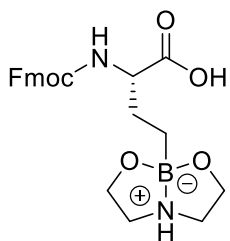
To a solution of compound **SH-547** (18.6 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq) in 376 μ L acetonitrile was added a solution of diethanolamine in acetonitrile (125 mM, 376 μ L, 0.047 mmol, 1.1 eq). The formation of a colorless precipitate was observed after five minutes. After 30 minutes, the solution was diluted with ether and the precipitate was centrifuged and washed with additional ether. The precipitate was dissolved in acetonitrile/water and freeze-dried to obtain the title compound (14.3 mg, 0.034 mmol, 78%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 3H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 4H), 3.19 – 3.10 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 183.1, 158.6, 145.5, 145.4, 142.5, 128.7, 128.1, 126.4, 126.3, 120.8, 67.9, 57.7, 55.6, 50.3, 48.4 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 8.7 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 447.1702; found 447.1701.

Fmoc-(S)-3-amino-4-boronobutanoic acid DEA ester (SH-556)

To a solution of compound **SH-555** (17.7 mg, 0.039 mmol, 1.0 eq) in 314 μ L acetonitrile was added a solution of diethanolamine in acetonitrile (125 mM, 314 μ L, 0.039 mmol, 1.0 eq). The formation of a colorless precipitate was observed after five minutes. After 30 minutes, the solution was diluted with ether and the precipitate was centrifuged and washed with additional

ether. The precipitate was dissolved in acetonitrile/water and freeze-dried to obtain the title compound (15.85 mg, 0.036 mmol, 93%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 4H), 3.04 – 2.93 (m, 4H), 1.96 – 1.57 (m, 2H), 0.74 – 0.41 (m, 2H) ppm.

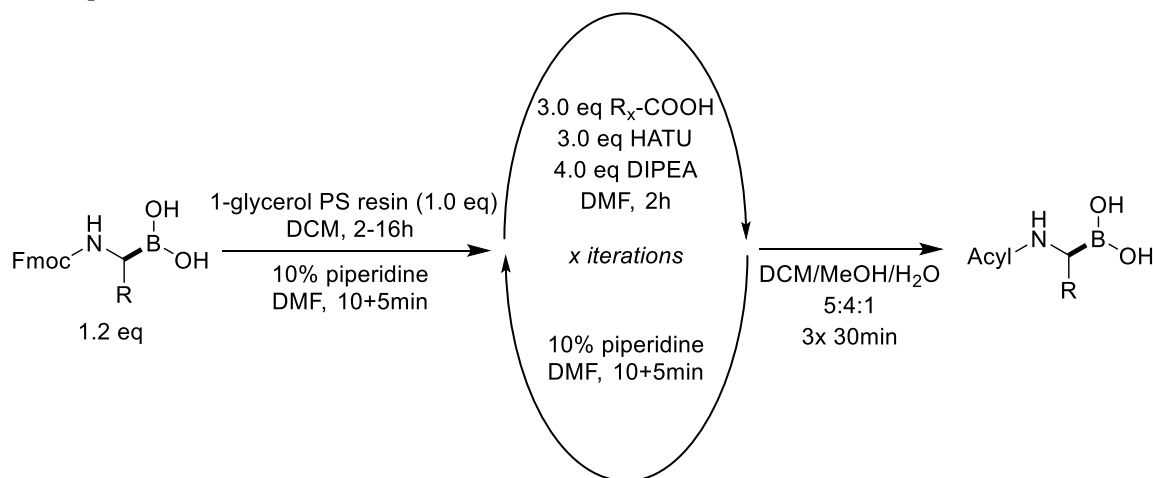
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 178.1, 158.5, 145.5, 145.3, 142.6, 128.7, 128.1, 126.4, 126.3, 120.9, 67.9, 59.2, 55.6, 51.0, 48.4, 28.6 ppm.

^{11}B NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 9.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 439.2039; found 439.2037.

6.7. Solid-phase synthesis of peptide-boronic acids

General procedure



A 5 mL polypropylene reaction vessel equipped with a polyethylene frit was charged with 1-glycerol polystyrene resin (1.0 eq, max. loading: B = 0.60 mmol/g). The respective Fmoc-protected α -aminoboronic acid (1.2 eq) was dissolved in DCM (~ 1 mL/50 μ mol) and added to the resin. The suspension was continuously shaken at ambient temperature for two hours and the resin was washed (6 \times DCM, 6 \times DMF). Subsequently, the desired sequence was assembled by alternating Fmoc deprotection and amide coupling steps.

Fmoc deprotection was achieved by treating the resin with 10% piperidine solution in DMF for 10 min + 5 min. Afterwards, the resin was washed thoroughly (6 \times DMF, 3 \times DCM, 3 \times DMF). For amide coupling, the corresponding carboxylic acid (3.0 eq), HATU (3.0 eq) and DIPEA (4.0 eq) were dissolved in DMF (1 mL) and added to the reaction vessel. After shaking for two hours, the resin was washed (3 \times DMF, 3 \times DCM, 3 \times DMF).

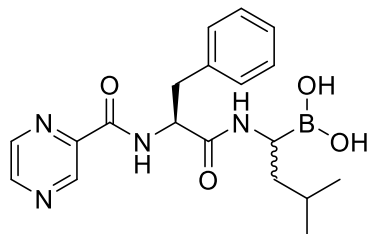
After the final coupling step, the resin was washed (6 \times DMF, 9 \times DCM). Cleavage from solid support was achieved under complete conservation of side-chain protecting groups using DCM/MeOH/H₂O (5:4:1, v/v) for 3 \times 30 min. The combined cleavage solutions were collected, DCM and MeOH were removed under reduced pressure. The resulting suspension was diluted with MeCN and lyophilized. Final compounds were obtained as diastereomers or racemates due to the loss of stereoinformation in the course of the decarboxylative borylation.

NOTES: When residues were coupled that are prone to racemisation, e. g. phenylglycine derivatives, COMU and TMP were used as coupling reagents instead of HATU and DIPEA to avoid epimer formation, as it was described recently.²²²

The loading step could also be performed overnight. The synthesis of longer sequences could be paused overnight. In that case, the resin was washed (3 \times DMF, 6 \times DCM) after amide

coupling and dried in a desiccator overnight. The resin was swollen in DCM for 30 min, washed (3× DMF) and the synthesis was continued with Fmoc deprotection.

Bortezomib (SH-448.3)



On 0.12 mmol scale, bortezomib (**SH-448.3**) was obtained as a colorless solid (16.1 mg, 0.042 mmol, 35%) as a mixture of diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 5H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 3.31

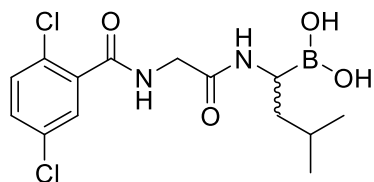
– 3.01 (m, 3H), 1.52 – 1.13 (m, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 171.9, 164.2, 148.8, 145.1, 144.6, 144.4, 137.8, 130.4, 129.4, 127.8, (55.3 and 54.9, diastereomers), (40.3 and 40.0, diastereomers), (38.9 and 38.7, diastereomers), (26.0 and 25.9, diastereomers), 23.6, (22.0 and 21.9, diastereomers).

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BN}_4\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 407.1864; found 407.1870.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}_4$ [DEA ester + H] $^+$ 454.2624; found 454.2623.

Ixazomib (SH-499)



On 0.09 mmol scale, ixazomib (**SH-499**) was obtained as a colorless solid (18.15 mg, 0.050 mmol, 56%) as a racemic mixture.

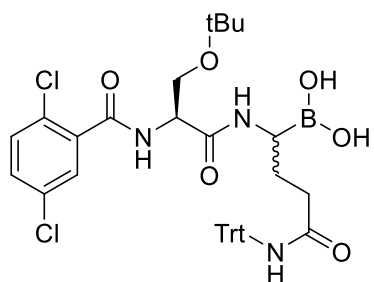
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 (s,

2H), 3.94 (s, 2H), 3.06 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 0.91 – 0.82 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 170.3, 167.4, 137.8, 133.5, 132.5, 132.2, 130.2, 130.0, 43.5, 40.4, 26.1, 23.6, 22.1 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 383.0710; found 383.0712.

2,5-Dichlorobenzoyl-Ser(tBu)-Gln(Trt)-B(OH) $_2$ (SH-454)



On 0.06 mmol scale, **SH-454** was obtained after lyophilization as a colorless solid (19.73 mg, 0.028 mmol, 47%) as a mixture of diastereomers.

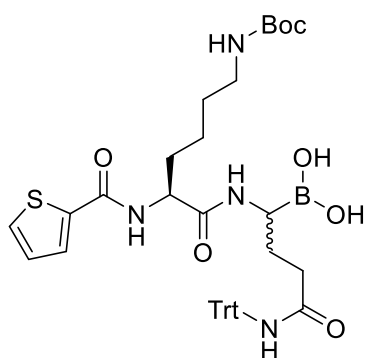
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1) δ 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 15H), 4.51 (q, $J = 4.7$ Hz,

1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.45 – 2.19 (m, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 2H), 1.15 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ (174.25 and 174.20, diastereomers), (171.33 and 171.25, diastereomers), (166.88 and 166.86, diastereomers), 145.8, 137.7, 133.5, 132.5, 132.2, 130.2, 130.1, 129.6, 128.6, 127.7, (74.8 and 74.7, diastereomers), 70.8, 62.3, (55.4 and 55.3, diastereomers) 35.3, (27.9 and 27.8, diastereomers) 27.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₇H₄₀BCl₂N₃O₆Na [M + Na]⁺ 726.2286; found 726.2292.

Thiophen-2-oyl-Lys(Boc)-Gln(Trt)-B(OH)₂ (SH-455)



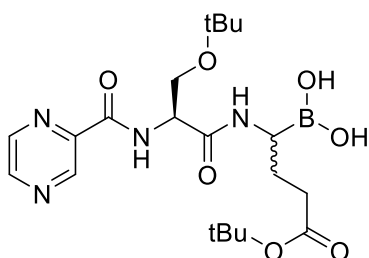
On 0.06 mmol scale, **SH-455** was obtained after lyophilization as a colorless solid (19.23 mg, 0.026 mmol, 44%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 16H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.38 – 2.11 (m, 2H), 1.89 – 1.56 (m, 4H), 1.48 – 1.29 (m, 13H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 174.4, 174.1, 163.5, 157.4, 145.8, 139.6, 139.5, 132.2, 130.0, 129.6, 129.0, 128.7, 127.7, 79.4, 70.8, 54.6, 40.6, 35.3, 32.0, 30.2, 28.7, 27.6, 27.4, 23.8 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₉H₄₇BN₄O₇SNa [M + Na]⁺ 749.3158; found 749.3170.

Pyrazinoyl-Ser(tBu)-Glu(tBu)-B(OH)₂ (SH-456)

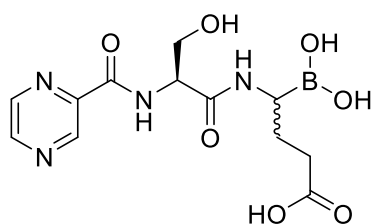


On 0.06 mmol scale, **SH-456** was obtained after lyophilization as a colorless solid (16.59 mg, 0.037 mmol, 61%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 9.26 – 9.21 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.34 – 2.10 (m, 2H), 1.88 – 1.63 (m, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 9H), 1.17 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN/D₂O 9:1) δ 174.4, 171.3, 164.4, 148.9, 145.1, 144.7, 144.5, 81.0, 74.9, 62.6, 54.4, 33.9, 28.3, 27.6, 26.8, 26.6 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₃₃BN₄O₇Na [M + Na]⁺ 475.2338; found 475.2347.

Pyrazinoyl-Ser-Glu-B(OH)₂ (SH-479)

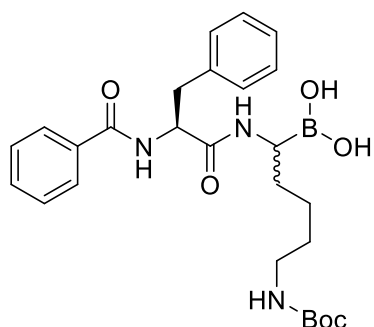
On 0.037 mmol scale, the compound was synthesized from **SH-456** by dissolving it in a solution of TFA in DCM (40%, v/v) and stirring at room temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, **SH-479** was obtained as a pale yellow solid as a mixture of anhydrides and diastereomers (9.14

mg, 0.027 mmol, 73%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD/D₂O 9:1) δ 9.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.95 – 4.89 (m, 1H), 4.18 – 3.83 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 0.5H, diastereomer), 2.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 0.5H, diastereomer), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 2H) ppm.

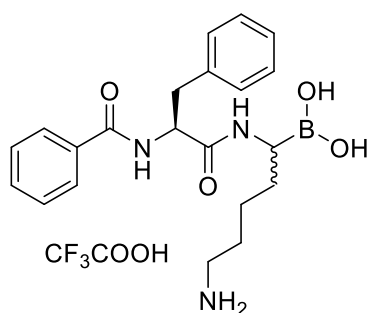
¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD/D₂O 9:1) δ 177.0, 175.9, 165.8, 165.5, 149.0, 145.7, 144.9, 62.3, 62.2, 61.8, 61.7, 53.8, 53.6, 53.5, 32.6, 29.1, 29.1, 27.0, 25.5 ppm.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₁₂H₁₅BN₄O₆Na [M + Na]⁺ 345.0990; found 345.0970.

Bz-Phe-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-515.2)

On 0.06 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless solid (16.39 mg, 0.033 mmol, 55%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₆H₃₆BN₃O₆Na [M + Na]⁺ 520.2594; found 520.2601.

Bz-Phe-Lys-B(OH)₂ × TFA (SH-519.2)

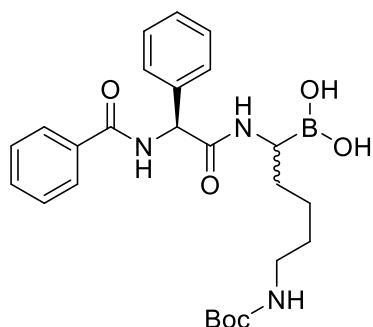
Compound **SH-515.2** (14.40 mg, 0.029 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phe-Lys-B(OH)₂ × TFA (**SH-519.2**) was obtained as a colorless solid (8.81 mg, 0.017 mmol, 59%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 2:1) δ 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 5H), 4.81 – 4.65 (m, 1H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.92 – 2.73 (m, 2H), 1.74 – 1.27 (m, 4H), 1.26 – 1.10 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 2:1) δ 168.6, 138.4, 134.5, 132.9, 130.3, 129.5, 129.4, 128.3, 127.7, (56.1 and 55.7, diastereomers), 40.9, 38.0, 30.4, 27.3, 24.2 ppm. (Carbonyl not observed)

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{27}BN_3O_3$ $[M + H]^+$ 380.2144; found 380.2151.

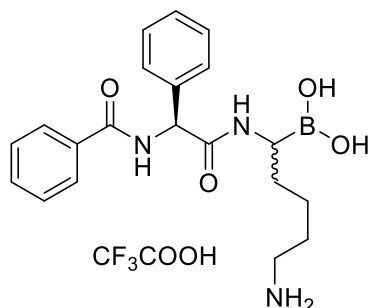
Bz-Phg-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-516.2)



On 0.06 mmol scale, Bz-Phg-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-516.2) was obtained as a colorless solid (13.67 mg, 0.028 mmol, 47%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{25}H_{34}BN_3O_6Na$ $[M + Na]^+$ 506.2437; found 506.2458.

Bz-Phg-Lys-B(OH)₂ × TFA (SH-520.2)



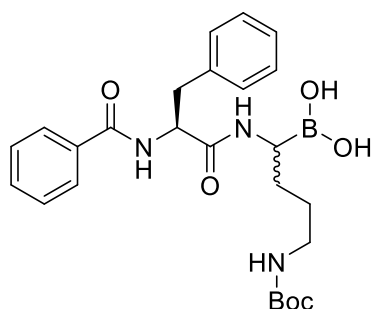
Compound SH-516.2 (12.50 mg, 0.026 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phg-Lys-B(OH)₂ × TFA (SH-520.2) was obtained as a colorless solid (5.72 mg, 0.015 mmol, 57%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 5:1) δ 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 1.63 – 1.38 (m, 4H), 1.32 – 1.06 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 5:1) δ (172.1 and 172.0, diastereomers), 168.8 and 168.7, diastereomers), (138.5 and 138.3, diastereomers), 134.4, 133.0, 129.8, 129.6, 129.4, 128.8, 128.7, (128.5 and 128.4, diastereomers), (58.73 and 58.65, diastereomers), (40.3 and 40.2, diastereomers), (30.55 and 30.52, diastereomers), (27.3 and 27.2, diastereomers), (24.3 and 24.1, diastereomers) ppm.

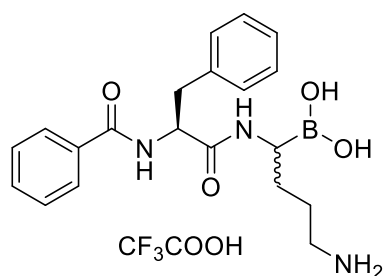
HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{20}H_{25}BN_3O_3$ $[M - H_2O + H]^+$ 366.1987; found 366.1989.

Bz-Phe-Orn(Boc)-B(OH)₂ (SH-517.2)



On 0.06 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless solid (18.60 mg, 0.038 mmol, 64%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{25}H_{34}BN_3O_6Na$ $[M + Na]^+$ 506.2437; found 506.2438.

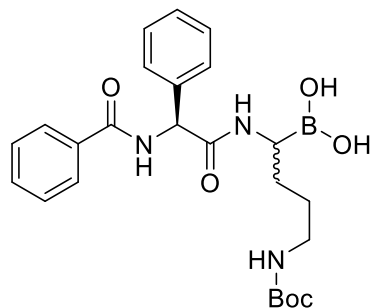
Bz-Phe-Orn-B(OH)₂ × TFA (SH-521.2)

Compound **SH-517.2** (15.70 mg, 0.032 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phe-Orn-B(OH)₂ × TFA (**SH-521.2**) was obtained as a colorless solid (7.08 mg, 0.014 mmol, 44%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 2:1) δ 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 4.86 – 4.67 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 1.76 – 1.29 (m, 4H) ppm.

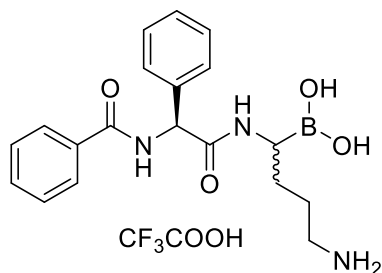
¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 2:1) δ (169.61 and 169.60, diastereomers), (169.1 and 169.0, diastereomers), (138.13 and 138.10, diastereomers), (134.43 and 134.42, diastereomers), (133.1 and 132.9, diastereomers), 130.3, (129.6 and 129.54, diastereomers), (129.52 and 129.4, diastereomers), (128.3 and 128.2, diastereomers), (127.84 and 127.82, diastereomers), (56.4 and 56.3, diastereomers), (40.15 and 40.11, diastereomers), (37.9 and 37.8, diastereomers), (27.9 and 27.8, diastereomers), (25.50 and 25.47, diastereomers) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₅BN₃O₃ [M – H₂O + H]⁺ 366.1987; found 366.1997.

Bz-Phg-Orn(Boc)-B(OH)₂ (SH-518.2)

On 0.06 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless solid (13.37 mg, 0.028 mmol, 47%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₁H₄₅BN₄O₈Na [M + Na]⁺ 492.2281; found 492.2287.

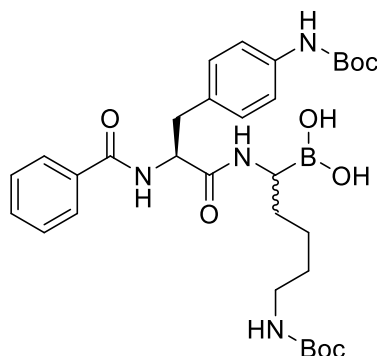
Bz-Phg-Orn-B(OH)₂ × TFA (SH-522.2)

Compound **SH-518.2** (10.83 mg, 0.023 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phe(4-NH₂)-Lys-B(OH)₂ × 2 TFA (**SH-525**) was obtained as a colorless solid (4.72 mg, 0.010 mmol, 42%) as a mixture of diastereomers.

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 2:1) δ 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.62 – 7.24 (m, 8H), 5.59 (s, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 1.74 – 1.49 (m, 4H) ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 352.1830; found 352.1839.

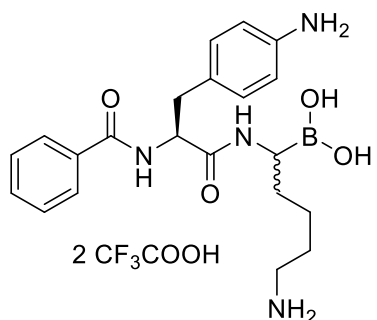
Bz-Phe(4-NHBoc)-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-523)



On 0.06 mmol scale, Bz-Phe(4-NHBoc)-Lys(Boc)-B(OH)₂ (SH-523) was obtained as a colorless solid (21.32 mg, 0.035 mmol, 58%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 635.3228; found 635.3238.

Bz-Phe(4-NH₂)-Lys-B(OH)₂ × 2 TFA (SH-525)

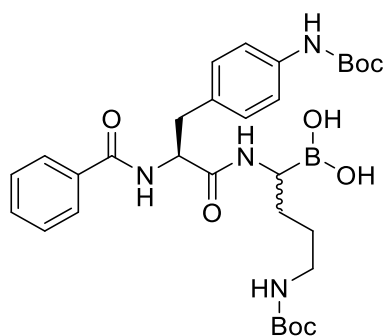


Compound SH-523 (20.50 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phe(4-NH₂)-Lys-B(OH)₂ × 2 TFA (SH-525) was obtained as a pale yellow solid (12.96 mg, 0.020 mmol, 61%) as a mixture of diastereomers.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 2:1) δ 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.81 – 4.66 (m, 1H), 3.30 – 2.67 (m, 5H), 1.63 – 1.33 (m, 3H), 1.33 – 0.88 (m, 3H) ppm.

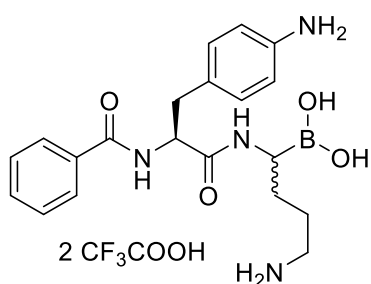
^{13}C NMR (126 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 2:1) δ (173.5 and 173.4, diastereomers), (169.5 and 169.4, diastereomers), 139.1, 134.3, 133.1, 131.9, 130.1, 129.6, 128.4, 124.1, (55.5 and 55.3, diastereomers) 40.2, 37.7, (30.5 and 30.3, diastereomers), 27.3, 24.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 395.2253; found 395.2258.

Bz-Phe(4-NHBoc)-Orn(Boc)-B(OH)₂ (SH-524)

On 0.06 mmol scale, the title compound was obtained as a colorless solid (24.94 mg, 0.042 mmol, 69%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₃₀H₄₃BN₄O₈Na [M + Na]⁺ 621.3071; found 621.3089.

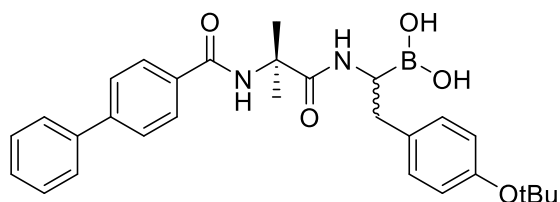
Bz-Phe(4-NH₂)-Orn-B(OH)₂ × 2 TFA (SH-526)

Compound **SH-524** (19.76 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz-Phe(4-NH₂)-Orn-B(OH)₂ × 2 TFA (**SH-526**) was obtained as a pale yellow solid (7.60 mg, 0.012 mmol, 37%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 2:1) δ 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 4.86 – 4.64 (m, 1H), 3.33 – 2.57 (m, 5H), 1.77 – 0.99 (m, 4H) ppm.

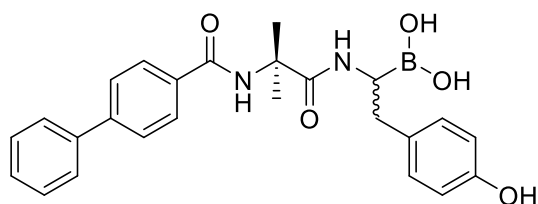
¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 173.3, (170.5 and 170.4, diastereomers), 139.2, 134.7, 134.4, (133.3 and 133.1, diastereomers), 132.0, 129.6, (128.4 and 128.3, diastereomers), 123.7, 56.7, 40.4, (38.5 and 38.3, diastereomers), 28.1, 26.3 ppm.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₀H₂₆BN₄O₃ [M – H₂O + H]⁺ 381.2096; found 381.2084.

Bz(4-Ph)-Aib-Tyr(tBu)-B(OH)₂ (SH-542)

On 0.06 mmol scale, Bz(4-Ph)-Aib-Tyr(tBu)-B(OH)₂ (**SH-542**) was obtained as colorless solid (16.6 mg, 0.033 mmol, 55%) that was directly used in the next step.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for C₂₉H₃₅BN₂O₅Na [M + Na]⁺ 525.2536; found 525.2531.

Bz(4-Ph)-Aib-Tyr-B(OH)₂ (SH-543)

SH-542 (16.5 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq) was stirred in a solution of acetonitrile/TFA/H₂O (7:2:1, v/v, 2 mL) at ambient temperature for 2 hours. After HPLC purification and lyophilization, Bz(4-Ph)-

Aib-Tyr-B(OH)₂ (**SH-543**) was obtained as a colorless solid (5.52 mg, 0.012 mmol, 38%) containing small fractions of anhydrides.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O 3:1) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN/D₂O 3:1) δ 178.0, 168.8, 155.8, 145.2, 140.6, 133.4, 132.5, 131.0, 130.1, 129.22, 129.20, 128.1, 127.9, 115.9, 56.7, 36.1, 25.7, 25.0 ppm (Aib carbonyl at 178.0 ppm identified *via* HMBC).

HRMS (ESI, *m/z*): Calcd for C₂₅H₂₆BN₂O₄ [M – H₂O + H]⁺ 429.1985; found 429.1984.

7. Literaturverzeichnis

1. Hinkes, S. P. A.; Klein, C. D. P., Virtues of Volatility: A Facile Transesterification Approach to Boronic Acids. *Organic Letters* **2019**, *21* (9), 3048-3052.
2. Hinkes, S. P. A.; Kämmerer, S.; Klein, C. D. P., Diversity-oriented synthesis of peptide-boronic acids by a versatile building-block approach. *Chemical Science* **2020**, *11* (36), 9898-9903.
3. Diversity-Oriented Synthesis of Peptide-Boronic Acids by a Versatile Building Block Approach. *Synform* **2021**, *2*, A21-24.
4. Schwartz, M. A., The importance of stupidity in scientific research. *Journal of Cell Science* **2008**, *121* (11), 1771.
5. Scorei, R., Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on earth. *Origins of life and evolution of the biosphere : the journal of the International Society for the Study of the Origin of Life* **2012**, *42* (1), 3-17.
6. Buch, K., Boric Acid in Sea Water and its Effect on the Carbon Dioxide Equilibrium. *Nature* **1933**, *131* (3315), 688-688.
7. Kobayashi, M.; Matoh, T.; Azuma, J., Two Chains of Rhamnogalacturonan II Are Cross-Linked by Borate-Diol Ester Bonds in Higher Plant Cell Walls. *Plant physiology* **1996**, *110* (3), 1017-1020.
8. Ishii, T.; Matsunaga, T.; Pellerin, P.; O'Neill, M. A.; Darvill, A.; Albersheim, P., The plant cell wall polysaccharide rhamnogalacturonan II self-assembles into a covalently cross-linked dimer. *The Journal of biological chemistry* **1999**, *274* (19), 13098-104.
9. Pizzorno, L., Nothing Boring About Boron. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)* **2015**, *14* (4), 35-48.
10. Rainey, C.; Nyquist, L., Multicountry estimation of dietary boron intake. *Biological trace element research* **1998**, *66* (1-3), 79-86.
11. Hinkes, S., *Exposé zum Promotionsvorhaben*, **2016**.
12. Aguilar, F.; Crebelli, R.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gott, D.; Gundert-Remy, U.; Koenig, J.; Lambré, C.; Leblanc, J.-C.; Mosesso, P.; Mortensen, A.; Oskarsson, A.; Parent Massin, D.; Rose, M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; waalkens-Berendsen, I.; Woutersen, R.; Hallas-Møller, T.; Pratt, I., Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA journal* **2013**, *11*, 3407.
13. Hütter, R.; Keller-Schien, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers jr, G. C.; Suter, P.; Vogel, G.; Voser, W.; Zähler, H., Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin. *Helvetica Chimica Acta* **1967**, *50* (6), 1533-1539.
14. Stout, T. J.; Clardy, J.; Charles Pathirana, I.; Penical, W., Aplasmomycin c: Structural studies of a marine antibiotic. *Tetrahedron* **1991**, *47* (22), 3511-3520.

15. Okazaki, T.; Kitahara, T.; Okami, Y., Studies on marine microorganisms. IV. A new antibiotic SS-228 Y produced by *Chainia* isolated from shallow sea mud. *J Antibiot (Tokyo)* **1975**, 28 (3), 176-84.
16. Hall, D., G., *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Volume 1 and 2), Second Edition*. 2011.
17. Frankland, E.; Duppa, B., On Boric Ethide. *Proceedings of the Royal Society of London* **1859**, 10, 568-570.
18. Yabroff, D. L.; Branch, G. E. K.; Bettman, B., The relative strengths of some hydrocarbon derivatives of boric acid. *Journal of the American Chemical Society* **1934**, 56 (7), 1850-1857.
19. Minato, H.; Ware, J. C.; Traylor, T. G., Electrophilic Substitution. Electronic Effects in SE2 Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85 (19), 3024-3026.
20. Babcock, L.; Pizer, R., Dynamics of boron acid complexation reactions. Formation of 1:1 boron acid-ligand complexes. *Inorganic Chemistry* **1980**, 19 (1), 56-61.
21. Roy, C. D.; Brown, H. C., Stability of boronic esters – Structural effects on the relative rates of transesterification of 2-(phenyl)-1,3,2-dioxaborolane. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, 692 (4), 784-790.
22. Bernardini, R.; Oliva, A.; Paganelli, A.; Menta, E.; Grugni, M.; Munari, S. D.; Goldoni, L., Stability of Boronic Esters to Hydrolysis: A Comparative Study. *Chemistry Letters* **2009**, 38 (7), 750-751.
23. Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R., Organoboron Compounds, and the Study of Reaction Mechanisms. Primary Aliphatic Boronic Acids1. *Journal of the American Chemical Society* **1938**, 60 (1), 105-111.
24. Noonan, G.; Leach, A. G., A mechanistic proposal for the protodeboronation of neat boronic acids: boronic acid mediated reaction in the solid state. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 13 (9), 2555-2560.
25. Matteson, D. S.; Sadhu, K. M., Synthesis of 1-amino-2-phenylethane-1-boronic acid derivatives. *Organometallics* **1984**, 3 (4), 614-618.
26. Nikolaidis, I.; Favini-Stabile, S.; Dessen, A., Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. *Protein science : a publication of the Protein Society* **2014**, 23 (3), 243-59.
27. Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V., The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, 385, 137-173.
28. Ishiyama, T.; Miyaura, N., Chemistry of Group 13 element-transition metal linkage — the platinum- and palladium-catalyzed reactions of (alkoxo)diborons. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 611 (1), 392-402.
29. Wang, M.; Shi, Z., Methodologies and Strategies for Selective Borylation of C–Het and C–C Bonds. *Chemical Reviews* **2020**.

30. Andrés, P.; Ballano, G.; Calaza, M. I.; Cativiela, C., Synthesis of α -aminoboronic acids. *Chemical Society Reviews* **2016**, *45* (8), 2291-2307.
31. Šterman, A.; Sosič, I.; Gobec, S.; Časar, Z., Synthesis of aminoboronic acid derivatives: an update on recent advances. *Organic Chemistry Frontiers* **2019**, *6* (16), 2991-2998.
32. Matteson, D. S.; Ray, R., Directed chiral synthesis with pinanediol boronic esters. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (25), 7590-7591.
33. Matteson, D. S.; Majumdar, D., Alpha-chloro boronic esters from homologation of boronic esters. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (25), 7588-7590.
34. Matteson, D. S., Boronic Esters in Asymmetric Synthesis. *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78* (20), 10009-10023.
35. Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Lienhard, G. E., R-1-Acetamido-2-phenylethaneboronic acid. A specific transition-state analog for chymotrypsin. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (17), 5241-5242.
36. Wityak, J.; Earl, R. A.; Abelman, M. M.; Bethel, Y. B.; Fisher, B. N.; Kauffman, G. S.; Kettner, C. A.; Ma, P.; McMillan, J. L., Synthesis of Thrombin Inhibitor DuP 714. *The Journal of organic chemistry* **1995**, *60* (12), 3717-3722.
37. Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A., Asymmetric Copper-Catalyzed Synthesis of α -Amino Boronate Esters from N-tert-Butanesulfinyl Aldimines. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (22), 6910-6911.
38. Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A., Asymmetric synthesis of protected alpha-amino boronic acid derivatives with an air- and moisture-stable Cu(II) catalyst. *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79* (8), 3671-7.
39. Xu, L., Decarboxylative Borylation: New Avenues for the Preparation of Organoboron Compounds. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, *2018* (29), 3884-3890.
40. Li, C.; Wang, J.; Barton, L. M.; Yu, S.; Tian, M.; Peters, D. S.; Kumar, M.; Yu, A. W.; Johnson, K. A.; Chatterjee, A. K.; Yan, M.; Baran, P. S., Decarboxylative borylation. *Science (New York, N.Y.)* **2017**, *356* (6342), eaam7355.
41. Tellis, J. C.; Kelly, C. B.; Primer, D. N.; Jouffroy, M.; Patel, N. R.; Molander, G. A., Single-Electron Transmetalation via Photoredox/Nickel Dual Catalysis: Unlocking a New Paradigm for sp^3 - sp^2 Cross-Coupling. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (7), 1429-1439.
42. Murarka, S., N-(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360* (9), 1735-1753.
43. Wang, J.; Shang, M.; Lundberg, H.; Feu, K. S.; Hecker, S. J.; Qin, T.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S., Cu-Catalyzed Decarboxylative Borylation. *ACS Catalysis* **2018**, *8* (10), 9537-9542.
44. Hu, D.; Wang, L.; Li, P., Decarboxylative Borylation of Aliphatic Esters under Visible-Light Photoredox Conditions. *Organic Letters* **2017**, *19* (10), 2770-2773.

45. Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K., Photoinduced decarboxylative borylation of carboxylic acids. *Science (New York, N.Y.)* **2017**, *357* (6348), 283-286.
46. He, Z.; Zajdlik, A.; St. Denis, J. D.; Assem, N.; Yudin, A. K., Boroalkyl Group Migration Provides a Versatile Entry into α -Aminoboronic Acid Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (24), 9926-9929.
47. Gillis, E. P.; Burke, M. D., Multistep Synthesis of Complex Boronic Acids from Simple MIDA Boronates. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (43), 14084-14085.
48. Diaz, D. B.; Scully, C. C. G.; Liew, S. K.; Adachi, S.; Trinchera, P.; St. Denis, J. D.; Yudin, A. K., Synthesis of Aminoboronic Acid Derivatives from Amines and Amphoteric Boryl Carbonyl Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (41), 12659-12663.
49. Zajdlik, A.; Wang, Z.; Hickey, J. L.; Aman, A.; Schimmer, A. D.; Yudin, A. K., α -Boryl Isocyanides Enable Facile Preparation of Bioactive Boro-peptides. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (32), 8411-8415.
50. Tan, J.; Grouleff, J. J.; Jitkova, Y.; Diaz, D. B.; Griffith, E. C.; Shao, W.; Bogdanchikova, A. F.; Poda, G.; Schimmer, A. D.; Lee, R. E.; Yudin, A. K., De Novo Design of Boron-Based Peptidomimetics as Potent Inhibitors of Human ClpP in the Presence of Human ClpX. *Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *62* (13), 6377-6390.
51. Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P. S.; Fan, E.; Sun, Z., Metal free catalytic hydroboration of multiple bonds in methanol using N-heterocyclic carbenes under open atmosphere. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (37), 6350-6356.
52. Qi, Q.; Yang, X.; Fu, X.; Xu, S.; Negishi, E.-i., Highly Enantiospecific Borylation for Chiral α -Amino Tertiary Boronic Esters. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (46), 15138-15142.
53. Reyes, R. L.; Sato, M.; Iwai, T.; Sawamura, M., Asymmetric Synthesis of α -Aminoboronates via Rhodium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Borylation. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142* (1), 589-597.
54. Li, W.; Burgess, K., A new solid-phase linker for Suzuki coupling with concomitant macrocyclization: synthesis of β -turn mimics. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (36), 6527-6530.
55. Carboni, B.; Pourbaix, C.; Carreaux, F.; Deleuze, H.; Maillard, B., Boronic ester as a linker system for solid phase synthesis. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (45), 7979-7983.
56. Hall, D. G.; Taylor, J.; Gravel, M., N,N-Diethanolaminomethyl Polystyrene: An Efficient Solid Support to Immobilize Boronic Acids. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38* (20), 3064-3067.
57. Gravel, M.; Thompson, K. A.; Zak, M.; Bérubé, C.; Hall, D. G., Universal Solid-Phase Approach for the Immobilization, Derivatization, and Resin-to-Resin Transfer Reactions of Boronic Acids. *The Journal of organic chemistry* **2002**, *67* (1), 3-15.
58. Dunsdon, R. M.; Greening, J. R.; Jones, P. S.; Jordan, S.; Wilson, F. X., Solid phase synthesis of aminoboronic acids: potent inhibitors of the hepatitis C virus NS3 proteinase. *Bioorg Med Chem Lett* **2000**, *10* (14), 1577-1579.

59. Behnam, M. A. M.; Sundermann, T. R.; Klein, C. D., Solid Phase Synthesis of C-Terminal Boronic Acid Peptides. *Organic Letters* **2016**, *18* (9), 2016-2019.
60. Daniels, B. E.; Stivala, C. E., A solid-phase approach for the synthesis of α -aminoboronic acid peptides. *RSC Advances* **2018**, *8* (6), 3343-3347.
61. Soor, H. S.; Hansen, J.; Diaz, D. B.; Appavoo, S.; Yudin, A. K., Solid-phase synthesis of peptide β -aminoboronic acids. *Peptide Science* **2019**, *111* (1), e24072.
62. Baker, S. J.; Ding, C. Z.; Akama, T.; Zhang, Y. K.; Hernandez, V.; Xia, Y., Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future medicinal chemistry* **2009**, *1* (7), 1275-88.
63. Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M., Boron Containing Compounds as Protease Inhibitors. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (7), 4156-4220.
64. Plescia, J.; Moitessier, N., Design and discovery of boronic acid drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *195*, 112270.
65. Paramore, A.; Frantz, S., Bortezomib. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, *2* (8), 611-612.
66. Kubickova, L.; Pour, L.; Sedlarikova, L.; Hajek, R.; Sevcikova, S., Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **2014**, *18* (6), 947-961.
67. Adams, J.; Palombella, V. J.; Sausville, E. A.; Johnson, J.; Destree, A.; Lazarus, D. D.; Maas, J.; Pien, C. S.; Prakash, S.; Elliott, P. J., Proteasome Inhibitors: A Novel Class of Potent and Effective Antitumor Agents. *Cancer Research* **1999**, *59* (11), 2615.
68. Hideshima, T.; Richardson, P.; Chauhan, D.; Palombella, V. J.; Elliott, P. J.; Adams, J.; Anderson, K. C., The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* **2001**, *61* (7), 3071-6.
69. Muz, B.; Ghazarian, R. N.; Ou, M.; Luderer, M. J.; Kusdono, H. D.; Azab, A. K., Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug design, development and therapy* **2016**, *10*, 217-26.
70. Kupperman, E.; Lee, E. C.; Cao, Y.; Bannerman, B.; Fitzgerald, M.; Berger, A.; Yu, J.; Yang, Y.; Hales, P.; Bruzzese, F.; Liu, J.; Blank, J.; Garcia, K.; Tsu, C.; Dick, L.; Fleming, P.; Yu, L.; Manfredi, M.; Rolfe, M.; Bolen, J., Evaluation of the Proteasome Inhibitor MLN9708 in Preclinical Models of Human Cancer. *Cancer Research* **2010**, *70* (5), 1970.
71. Dorsey, B. D.; Iqbal, M.; Chatterjee, S.; Menta, E.; Bernardini, R.; Bernareggi, A.; Cassarà, P. G.; D'Arasmo, G.; Ferretti, E.; De Munari, S.; Oliva, A.; Pezzoni, G.; Allievi, C.; Streponi, I.; Ruggeri, B.; Ator, M. A.; Williams, M.; Mallamo, J. P., Discovery of a potent, selective, and orally active proteasome inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem* **2008**, *51* (4), 1068-72.
72. Vogl, D. T.; Martin, T. G.; Vij, R.; Hari, P.; Mikhael, J. R.; Siegel, D.; Wu, K. L.; Delforge, M.; Gasparetto, C., Phase I/II study of the novel proteasome inhibitor delanzomib (CEP-18770) for relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* **2017**, *58* (8), 1872-1879.

73. Markham, A., Tavaborole: first global approval. *Drugs* **2014**, *74* (13), 1555-8.
74. Ramachandran, V.; Cline, A.; Feldman, S. R.; Strowd, L. C., Evaluating crisaborole as a treatment option for atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother* **2019**, *20* (9), 1057-1063.
75. O'Dwyer, K.; Spivak, A. T.; Ingraham, K.; Min, S.; Holmes, D. J.; Jakielaszek, C.; Rittenhouse, S.; Kwan, A. L.; Livi, G. P.; Sathe, G.; Thomas, E.; Van Horn, S.; Miller, L. A.; Twynholm, M.; Tomayko, J.; Dalessandro, M.; Caltabiano, M.; Scangarella-Oman, N. E.; Brown, J. R., Bacterial resistance to leucyl-tRNA synthetase inhibitor GSK2251052 develops during treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**, *59* (1), 289-98.
76. Jacobs, R. T.; Nare, B.; Wring, S. A.; Orr, M. D.; Chen, D.; Sligar, J. M.; Jenks, M. X.; Noe, R. A.; Bowling, T. S.; Mercer, L. T.; Rewerts, C.; Gaukel, E.; Owens, J.; Parham, R.; Randolph, R.; Beaudet, B.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N.; Plattner, J. J.; Freund, Y.; Ding, C.; Akama, T.; Zhang, Y. K.; Brun, R.; Kaiser, M.; Scandale, I.; Don, R., SCYX-7158, an Orally-Active Benzoxaborole for the Treatment of Stage 2 Human African Trypanosomiasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* **2011**, *5* (6), e1151.
77. Wall, R. J.; Rico, E.; Lukac, I.; Zuccotto, F.; Elg, S.; Gilbert, I. H.; Freund, Y.; Alley, M. R. K.; Field, M. C.; Wyllie, S.; Horn, D., Clinical and veterinary trypanocidal benzoxaboroles target CPSF3. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115* (38), 9616.
78. Dhillon, S., Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs* **2018**, *78* (12), 1259-1270.
79. Hamrick, J. C.; Docquier, J. D.; Uehara, T.; Myers, C. L.; Six, D. A.; Chatwin, C. L.; John, K. J.; Vernacchio, S. F.; Cusick, S. M.; Trout, R. E. L.; Pozzi, C.; De Luca, F.; Benvenuti, M.; Mangani, S.; Liu, B.; Jackson, R. W.; Moeck, G.; Xerri, L.; Burns, C. J.; Pevear, D. C.; Daigle, D. M., VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo- β -Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**, *64* (3).
80. Krajnc, A.; Brem, J.; Hinchliffe, P.; Calvopiña, K.; Panduwawala, T. D.; Lang, P. A.; Kamps, J. J. A. G.; Tyrrell, J. M.; Widlake, E.; Seward, B. G.; Walsh, T. R.; Spencer, J.; Schofield, C. J., Bicyclic Boronate VNRX-5133 Inhibits Metallo- and Serine- β -Lactamases. *Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *62* (18), 8544-8556.
81. Cunningham, C. C., Talabostat. *Expert Opin Investig Drugs* **2007**, *16* (9), 1459-65.
82. Wishart, D. S.; Knox, C.; Guo, A. C.; Shrivastava, S.; Hassanali, M.; Stothard, P.; Chang, Z.; Woolsey, J., DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Research* **2006**, *34* (suppl_1), D668-D672.
83. Johnson, K. M., Dutogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Investig Drugs* **2010**, *11* (4), 455-63.
84. Buchtele, N.; Schwameis, M.; Schoergenhofer, C.; Derhaschnig, U.; Firbas, C.; Karch, R.; Nix, D.; Schenk, R.; Jilma, B., Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of parenterally administered dutogliptin: A prospective dose-escalating trial. *Br J Clin Pharmacol* **2020**, *86* (5), 979-990.

85. von Lewinski, D.; Selvanayagam, J. B.; Schatz, R. A.; Jilma, B.; Kubica, J.; Povsic, T. J.; Nix, D.; Henauer, S.; Wallner, M., "Protocol for a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study of dutogliptin in combination with filgrastim in early recovery post-myocardial infarction": study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2020**, *21* (1), 744.
86. Kettner, C.; Mersinger, L.; Knabb, R., The selective inhibition of thrombin by peptides of boroarginine. *The Journal of biological chemistry* **1990**, *265* (30), 18289-97.
87. Steinmetzer, T.; Stürzebecher, J., Progress in the development of synthetic thrombin inhibitors as new orally active anticoagulants. *Curr Med Chem* **2004**, *11* (17), 2297-321.
88. Zhao, H.-P.; Jiang, H.-M.; Xiang, B.-R., Discontinued drugs in 2011: cardiovascular drugs. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2012**, *21* (10), 1449-1462.
89. Venkatraman, S.; Wu, W.; Prongay, A.; Girijavallabhan, V.; George Njoroge, F., Potent inhibitors of HCV-NS3 protease derived from boronic acids. *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, *19* (1), 180-183.
90. Yin, Z.; Patel, S. J.; Wang, W.-L.; Wang, G.; Chan, W.-L.; Rao, K. R. R.; Alam, J.; Jeyaraj, D. A.; Ngew, X.; Patel, V.; Beer, D.; Lim, S. P.; Vasudevan, S. G.; Keller, T. H., Peptide inhibitors of dengue virus NS3 protease. Part 1: Warhead. *Bioorg Med Chem Lett* **2006**, *16* (1), 36-39.
91. Löhr, K.; Knox, J. E.; Phong, W. Y.; Ma, N. L.; Yin, Z.; Sampath, A.; Patel, S. J.; Wang, W.-L.; Chan, W.-L.; Rao, K. R. R.; Wang, G.; Vasudevan, S. G.; Keller, T. H.; Lim, S. P., Yellow fever virus NS3 protease: peptide-inhibition studies. *Journal of General Virology* **2007**, *88* (8), 2223-2227.
92. Nitsche, C.; Zhang, L.; Weigel, L. F.; Schilz, J.; Graf, D.; Bartenschlager, R.; Hilgenfeld, R.; Klein, C. D., Peptide-Boronic Acid Inhibitors of Flaviviral Proteases: Medicinal Chemistry and Structural Biology. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (1), 511-516.
93. Lei, J.; Hansen, G.; Nitsche, C.; Klein, C. D.; Zhang, L.; Hilgenfeld, R., Crystal structure of Zika virus NS2B-NS3 protease in complex with a boronate inhibitor. *Science (New York, N.Y.)* **2016**, *353* (6298), 503-5.
94. Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E., UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* **2004**, *25* (13), 1605-12.
95. Pechenov, A.; Stefanova, M. E.; Nicholas, R. A.; Peddi, S.; Gutheil, W. G., Potential transition state analogue inhibitors for the penicillin-binding proteins. *Biochemistry* **2003**, *42* (2), 579-88.
96. Dzhekueva, L.; Rocaboy, M.; Kerff, F.; Charlier, P.; Sauvage, E.; Pratt, R. F., Crystal structure of a complex between the Actinomadura R39 DD-peptidase and a peptidoglycan-mimetic boronate inhibitor: interpretation of a transition state analogue in terms of catalytic mechanism. *Biochemistry* **2010**, *49* (30), 6411-9.
97. Nicola, G.; Peddi, S.; Stefanova, M.; Nicholas, R. A.; Gutheil, W. G.; Davies, C., Crystal Structure of Escherichia coli Penicillin-Binding Protein 5 Bound to a Tripeptide Boronic Acid Inhibitor: A Role for Ser-110 in Deacylation. *Biochemistry* **2005**, *44* (23), 8207-8217.

98. Zervosen, A.; Herman, R.; Kerff, F.; Herman, A.; Bouillez, A.; Prati, F.; Pratt, R. F.; Frère, J.-M.; Joris, B.; Luxen, A.; Charlier, P.; Sauvage, E., Unexpected Tricovalent Binding Mode of Boronic Acids within the Active Site of a Penicillin-Binding Protein. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (28), 10839-10848.
99. Inglis, S. R.; Zervosen, A.; Woon, E. C. Y.; Gerards, T.; Teller, N.; Fischer, D. S.; Luxen, A.; Schofield, C. J., Synthesis and Evaluation of 3-(Dihydroxyboryl)benzoic Acids as d,d-Carboxypeptidase R39 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52* (19), 6097-6106.
100. Gozhina, O. V.; Svendsen, J. S.; Lejon, T., Synthesis and antimicrobial activity of α -aminoboronic-containing peptidomimetics. *Journal of Peptide Science* **2014**, *20* (1), 20-24.
101. Kabalka, G. W.; Das, B. C.; Das, S., Synthesis of novel boron containing unnatural cyclic amino acids as potential therapeutic agents. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (41), 7145-7146.
102. Ueno, H.; Iwata, T.; Koshiba, N.; Takahashi, D.; Toshima, K., Design, synthesis and evaluation of a boronic acid based artificial receptor for l-DOPA in aqueous media. *Chemical Communications* **2013**, *49* (88), 10403-10405.
103. Sasubilli, R.; Gutheil, W. G., General Inverse Solid-Phase Synthesis Method for C-Terminally Modified Peptide Mimetics. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6* (6), 911-915.
104. Neupane, L. N.; Park, J.; Mehta, P. K.; Oh, E.-T.; Park, H. J.; Lee, K.-H., Fast and sensitive fluorescent detection of inorganic mercury species and methylmercury using a fluorescent probe based on the displacement reaction of arylboronic acid with the mercury species. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2020**, *56* (19), 2941-2944.
105. Jego, J. M.; Carboni, B.; Vaultier, M., A simple convenient preparation of ω -aminoboronic acids and esters. *Journal of Organometallic Chemistry* **1992**, *435* (1), 1-8.
106. Matteson, D. S.; Ray, R.; Rocks, R. R.; Tsai, D. J. S., Directed chiral synthesis by way of alpha-chloro boronic esters. *Organometallics* **1983**, *2* (11), 1536-1543.
107. Matteson, D. S.; Michnick, T. J.; Willett, R. D.; Patterson, C. D., [(1R)-1-acetamido-3-(methylthio)propyl]boronic acid and the x-ray structure of its ethylene glycol ester. *Organometallics* **1989**, *8* (3), 726-729.
108. Brown, H. C.; Rangaishenvi, M. V., Organoboranes: LI. Convenient procedures for the recovery of pinanediol in asymmetric synthesis via one-carbon homologation of boronic esters. *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, *358* (1), 15-30.
109. Diemer, V.; Chaumeil, H.; Defoin, A.; Carré, C., Syntheses of extreme sterically hindered 4-methoxyboronic acids. *Tetrahedron* **2010**, *66* (4), 918-929.
110. Coutts, S. J.; Adams, J.; Krolikowski, D.; Snow, R. J., Two efficient methods for the cleavage of pinanediol boronate esters yielding the free boronic acids. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35* (29), 5109-5112.
111. Falck, J. R.; Bondlela, M.; Venkataraman, S. K.; Srinivas, D., Bromo-Boronolactonization of Olefins. *The Journal of organic chemistry* **2001**, *66* (21), 7148-7150.

112. Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R., Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *The Journal of organic chemistry* **1995**, *60* (10), 3020-3027.
113. Matteson, D. S.; Kim, G. Y., Asymmetric Alkyldifluoroboranes and Their Use in Secondary Amine Synthesis. *Organic Letters* **2002**, *4* (13), 2153-2155.
114. Yuen, A. K. L.; Hutton, C. A., Deprotection of pinacolyl boronate esters via hydrolysis of intermediate potassium trifluoroborates. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (46), 7899-7903.
115. Inglis, S. R.; Woon, E. C. Y.; Thompson, A. L.; Schofield, C. J., Observations on the Deprotection of Pinanediol and Pinacol Boronate Esters via Fluorinated Intermediates. *The Journal of organic chemistry* **2010**, *75* (2), 468-471.
116. Jiankang, Z.; Luqing, S.; Jincheng, W.; Peihua, L.; Yongzhou, H., Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Non-peptide Boronic Acid Derivatives as Proteasome Inhibitors. *Medicinal Chemistry* **2014**, *10* (1), 38-45.
117. Roemmele, R. C.; Christie, M. A., Development and Scale-Up of an Optimized Route to the Peptide Boronic Acid, CEP-18770. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17* (3), 422-426.
118. Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L., A method for the deprotection of alkylpinacolyl boronate esters. *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76* (9), 3571-5.
119. Matteson, D. S.; Arne, K. H., Carbanions from alpha-phenylthio boronic esters as synthetic intermediates. *Organometallics* **1982**, *1* (2), 280-288.
120. Kinder, D. H.; Ames, M. M., Synthesis of 2-amino-3-boronopropionic acid: a boron-containing analog of aspartic acid. *The Journal of organic chemistry* **1987**, *52* (12), 2452-2454.
121. Pennington, T. E.; Kardiman, C.; Hutton, C. A., Deprotection of pinacolyl boronate esters by transesterification with polystyrene-boronic acid. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (35), 6657-6660.
122. Xu, J.; Duran, D.; Mao, B., On-Column Hydrolysis Kinetics Determination of Boronic Pinacol Ester Intermediates for Use in Optimization of Fast HPLC Methods. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2006**, *29* (19), 2795-2806.
123. Kumar, A.; Ng, T.; Malhotra, S.; Gruenhagen, J.; Wigman, L., Accurate analysis of boronic pinacol esters using low residual silanol silica based reversed phase HPLC. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2014**, *37* (14), 1985-1998.
124. Friese, F. W.; Studer, A., New avenues for C-B bond formation via radical intermediates. *Chemical Science* **2019**, *10* (37), 8503-8518.
125. Weigel, L. F.; Nitsche, C.; Graf, D.; Bartenschlager, R.; Klein, C. D., Phenylalanine and Phenylglycine Analogues as Arginine Mimetics in Dengue Protease Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58* (19), 7719-7733.
126. Behnam, M. A. M.; Graf, D.; Bartenschlager, R.; Zlotos, D. P.; Klein, C. D., Discovery of Nanomolar Dengue and West Nile Virus Protease Inhibitors Containing a 4-Benzyloxyphenylglycine Residue. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58* (23), 9354-9370.

127. Jakob, A. K. M. H.; Sundermann, T. R.; Klein, C. D., Backbone modifications in peptidic inhibitors of flaviviral proteases. *Bioorg Med Chem Lett* **2019**, *29* (15), 1913-1917.
128. Dražić, T.; Kopf, S.; Corridan, J.; Leuthold, M. M.; Bertoša, B.; Klein, C. D., Peptide- β -lactam Inhibitors of Dengue and West Nile Virus NS2B-NS3 Protease Display Two Distinct Binding Modes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (1), 140-156.
129. Köhl, N.; Graf, D.; Bock, J.; Behnam, M. A. M.; Leuthold, M.-M.; Klein, C. D., A New Class of Dengue and West Nile Virus Protease Inhibitors with Submicromolar Activity in Reporter Gene DENV-2 Protease and Viral Replication Assays. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (15), 8179-8197.
130. Notbohm, J., Synthesis of phenylglycine analogues and boronic acid peptides, Bachelor's thesis. *Heidelberg* **2017**.
131. Wang, H.; Xia, Y.; Lv, S.; Xu, J.; Sun, Z., Facial and practical synthesis of benzimidazole-based N-heterocyclic carbenes. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (17), 2124-2127.
132. Kosolapov, I., Synthese von Alpha-Aminoboronsäuren und peptidischen Boronsäuren, Bachelorarbeit. *Heidelberg* **2017**.
133. Nussbaumer, A. C., Synthese von peptidomimetischen α -Aminoboronsäuren als potenzielle flavivirale Hemmstoffe, Masterarbeit. *Heidelberg/Aachen* **2020**.
134. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S., α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. *The Journal of organic chemistry* **1969**, *34* (9), 2543-2549.
135. Hinkes, S., Synthese und Charakterisierung polyaminmodifizierter Prionensequenzen, Forschungsbericht AG Geyer. *Marburg* **2015**.
136. Barlos, K.; Chatzi, O.; Gatos, D.; Stavropoulos, G., 2-Chlorotriptyl chloride resin. Studies on anchoring of Fmoc-amino acids and peptide cleavage. *Int J Pept Protein Res* **1991**, *37* (6), 513-20.
137. Brack, L., Synthese peptidischer Boronsäuren als potentielle Inhibitoren der Dengue-Protease, Bericht zum Wahlpflichtpraktikum. *Heidelberg* **2018**.
138. McCusker, P. A.; Ashby, E. C.; Makowski, H. S., Organoboron Compounds. II. Preparation and Properties of Some Trialkylboroxines. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79* (19), 5179-5181.
139. Brown, H. C.; Park, W. S.; Cha, J. S.; Cho, B. T.; Brown, C. A., Addition compounds of alkali metal hydrides. 28. Preparation of potassium dialkoxymonoalkylborohydrides from cyclic boronic esters. A new class of reducing agents. *The Journal of organic chemistry* **1986**, *51* (3), 337-342.
140. Adams, J.; Ma, Y.-T.; Stein, R.; Baevsky, M.; Grenier, L.; Plamondon, L. Boronic ester and acid compounds, synthesis and uses. WO9613266A1, 1996.
141. Ivanov, A. S.; Zhalnina, A. A.; Shishkov, S. V., A convergent approach to synthesis of bortezomib: the use of TBTU suppresses racemization in the fragment condensation. *Tetrahedron* **2009**, *65* (34), 7105-7108.

142. Zhu, Y.; Zhao, X.; Zhu, X.; Wu, G.; Li, Y.; Ma, Y.; Yuan, Y.; Yang, J.; Hu, Y.; Ai, L.; Gao, Q., Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Structure–Activity Relationship (SAR) Discussion of Dipeptidyl Boronate Proteasome Inhibitors, Part I: Comprehensive Understanding of the SAR of α -Amino Acid Boronates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52* (14), 4192-4199.
143. Bender, L., Transesterifizierung von Boronsäureestern mit Methylboronsäure, Bericht zum Wahlpflichtpraktikum. *Heidelberg* **2019**.
144. Korich, A. L.; Iovine, P. M., Boroxine chemistry and applications: A perspective. *Dalton Transactions* **2010**, *39* (6), 1423-1431.
145. Cornella, J.; Edwards, J. T.; Qin, T.; Kawamura, S.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Schmidt, M.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S., Practical Ni-Catalyzed Aryl–Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (7), 2174-2177.
146. Nefkens, G. H. L.; Tesser, G. I.; Nivard, R. J. F., Synthesis and reactions of esters of N-hydroxyphthalimide and N-protected amino acids. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1962**, *81* (8), 683-690.
147. Ma, J.; Lin, J.; Zhao, L.; Harms, K.; Marsch, M.; Xie, X.; Meggers, E., Synthesis of β -Substituted γ -Aminobutyric Acid Derivatives through Enantioselective Photoredox Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (35), 11193-11197.
148. Wang, J.; Lundberg, H.; Asai, S.; Martín-Acosta, P.; Chen, J. S.; Brown, S.; Farrell, W.; Dushin, R. G.; O'Donnell, C. J.; Ratnayake, A. S.; Richardson, P.; Liu, Z.; Qin, T.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S., Kinetically guided radical-based synthesis of C(sp³)–C(sp³) linkages on DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115*, E6404-E6410.
149. Hudson, D., Methodological implications of simultaneous solid-phase peptide synthesis: a comparison of active esters. *Pept. Res.* **1990**, *3* (1), 51-5.
150. Tang, Q.; Liu, X.; Liu, S.; Xie, H.; Liu, W.; Zeng, J.; Cheng, P., N-(Acyloxy)phthalimides as tertiary alkyl radical precursors in the visible light photocatalyzed tandem radical cyclization of N-arylacrylamides to 3,3-dialkyl substituted oxindoles. *RSC Advances* **2015**, *5* (108), 89009-89014.
151. Allen, L. J.; Cabrera, P. J.; Lee, M.; Sanford, M. S., N-Acyloxyphthalimides as Nitrogen Radical Precursors in the Visible Light Photocatalyzed Room Temperature C–H Amination of Arenes and Heteroarenes. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (15), 5607-5610.
152. Gibson, S. M.; Macmillan, D.; Sheppard, T. D., Synthesis of Boronocysteine. *Synlett* **2018**, *29* (03), 314-317.
153. Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B., Diboron(4) Compounds: From Structural Curiosity to Synthetic Workhorse. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (16), 9091-9161.
154. Dewhurst, R. D.; Neeve, E. C.; Braunschweig, H.; Marder, T. B., sp²–sp³ diboranes: astounding structural variability and mild sources of nucleophilic boron for organic synthesis. *Chemical Communications* **2015**, *51* (47), 9594-9607.

155. Gallego, G. M.; Sarpong, R., Rh(i)-catalyzed enantioselective intramolecular hydroarylation of unactivated ketones with aryl pinacolboronic esters. *Chemical Science* **2012**, *3* (4), 1338-1342.
156. Pietsch, S.; Neeve, E. C.; Apperley, D. C.; Bertermann, R.; Mo, F.; Qiu, D.; Cheung, M. S.; Dang, L.; Wang, J.; Radius, U.; Lin, Z.; Kleeberg, C.; Marder, T. B., Synthesis, Structure, and Reactivity of Anionic sp²-sp³ Diboron Compounds: Readily Accessible Boryl Nucleophiles. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (19), 7082-7098.
157. Ueki, M.; Amemiya, M., Removal of 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) group with tetrabutylammonium fluoride. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (52), 6617-6620.
158. Darses, S.; Genet, J.-P., Potassium Organotrifluoroborates: New Perspectives in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (1), 288-325.
159. Molander, G. A.; Petrillo, D. E., Oxidation of Hydroxyl-Substituted Organotrifluoroborates. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (30), 9634-9635.
160. Plumb, J. B.; Harper, D. J., Letters. *Chemical & Engineering News Archive* **1990**, *68* (29), 3.
161. More, J. D.; Finney, N. S., A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with o-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Organic Letters* **2002**, *4* (17), 3001-3003.
162. Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T., o-Iodoxybenzoic Acid (IBX) as a Viable Reagent in the Manipulation of Nitrogen- and Sulfur-Containing Substrates: Scope, Generality, and Mechanism of IBX-Mediated Amine Oxidations and Dithiane Deprotections. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (16), 5192-5201.
163. Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G., A Mild, Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Using o-Iodoxybenzoic Acid and Tetraethylammonium Bromide as Catalyst. *The Journal of organic chemistry* **2003**, *68* (13), 5422-5425.
164. Johnson, J. R.; Campen Jr, M. V.; Grummitt, O., Organoboron Compounds. II. The Reducing Action of Some Organoboronic Acids¹. *Journal of the American Chemical Society* **1938**, *60* (1), 111-115.
165. Bartoccini, F.; Bartolucci, S.; Lucarini, S.; Piersanti, G., Synthesis of Boron- and Silicon-Containing Amino Acids through Copper-Catalysed Conjugate Additions to Dehydroalanine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *2015* (15), 3352-3360.
166. Reddy, V. J.; Chandra, J. S.; Reddy, M. V. R., Concise synthesis of ω-borono-α-amino acids. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5* (6), 889-891.
167. Akitt, J. W., H. Nöth and B. Wrackmeyer. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of boron compounds. No. 14 in the series NMR—Basic Principles and Progress, ed. by P. Diehl, E. Fluck and R. Kosfeld, Springer Verlag, 1978. 461 pages. Dm 162. *Organic Magnetic Resonance* **1979**, *12* (3), III-III.
168. Matteson, D. S., Functional group compatibilities in boronic ester chemistry. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *581* (1), 51-65.

169. Kuivila, H. G., Electrophilic Displacement Reactions. III. Kinetics of the Reaction between Hydrogen Peroxide and Benzenboronic Acid. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76* (3), 870-874.
170. Wu, S.; Waugh, W.; Stella, V. J., Degradation pathways of a peptide boronic acid derivative, 2-Pyz-(CO)-Phe-Leu-B(OH)(2). *J Pharm Sci* **2000**, *89* (6), 758-65.
171. Byrn, S. R.; Tishmack, P. A.; Milton, M. J.; van de Velde, H., Analysis of Two Commercially Available Bortezomib Products: Differences in Assay of Active Agent and Impurity Profile. *AAPS PharmSciTech* **2011**, *12* (2), 461-467.
172. Soppimath, K.; Pejaver, S.; Patel, K. R.; Dasaradhi, L.; Sodum, R.; Desu, H.; Puri, N. Stable bortezomib formulations comprising propylene glycol. US20120172808A1, 2012.
173. Trippier, P. C.; McGuigan, C., Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications. *MedChemComm* **2010**, *1* (3), 183-198.
174. Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K., Enantiospecific sp²-sp³ coupling of secondary and tertiary boronic esters. *Nature Chemistry* **2014**, *6* (7), 584-589.
175. Laulhé, S.; Blackburn, J. M.; Roizen, J. L., Selective and Serial Suzuki-Miyaura Reactions of Polychlorinated Aromatics with Alkyl Pinacol Boronic Esters. *Organic Letters* **2016**, *18* (17), 4440-4443.
176. Petasis, N. A.; Akritopoulou, I., The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34* (4), 583-586.
177. Ricardo, M. G.; Llanes, D.; Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G., Introducing the Petasis Reaction for Late-Stage Multicomponent Diversification, Labeling, and Stapling of Peptides. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (9), 2700-2704.
178. Li, J.; Burke, M. D., Pinene-Derived Iminodiacetic Acid (PIDA): A Powerful Ligand for Stereoselective Synthesis and Iterative Cross-Coupling of C(sp³) Boronate Building Blocks. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (35), 13774-13777.
179. Lee, C.-Y.; Cheon, C.-H., Diastereomeric Resolution of rac-1,1'-Bi-2-naphthol Boronic Acid with a Chiral Boron Ligand and Its Application to Simultaneous Synthesis of (R)- and (S)-3,3'-Disubstituted 1,1'-Bi-2-naphthol Derivatives. *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78* (14), 7086-7092.
180. Lehmann, J. W.; Crouch, I. T.; Blair, D. J.; Trobe, M.; Wang, P.; Li, J.; Burke, M. D., Axial shielding of Pd(II) complexes enables perfect stereoretention in Suzuki-Miyaura cross-coupling of Csp³ boronic acids. *Nature Communications* **2019**, *10* (1), 1263.
181. Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Carvalho, M. A. B. R.; Gonçalves, L. M.; Lucas, S. D.; Guedes, R. C.; Veiros, L. F.; Moreira, R.; Gois, P. M. P., Discovery of new heterocycles with activity against human neutrophil elastase based on a boron promoted one-pot assembly reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (27), 4465-4472.
182. Morandi, S.; Caselli, E.; Forni, A.; Bucciarelli, M.; Torre, G.; Prati, F., Enantiomeric excess of 1,2-diols by formation of cyclic boronates: an improved method. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (17), 2918-2926.

183. Caselli, E.; Danieli, C.; Morandi, S.; Bonfiglio, B.; Forni, A.; Prati, F., (S)-(+)-N-Acetylphenylglycineboronic Acid: A Chiral Derivatizing Agent for Ee Determination of 1,2-Diols. *Organic Letters* **2003**, 5 (25), 4863-4866.
184. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *The Journal of organic chemistry* **1997**, 62 (21), 7512-7515.
185. El-Faham, A.; Albericio, F., COMU: A third generation of uronium-type coupling reagents. *Journal of Peptide Science* **2010**, 16 (1), 6-9.
186. Kometani, M.; Ihara, K.; Kimura, R.; Kinoshita, H., Stereoselective Syntheses of (E)- α,β -Didehydroamino Acid and Peptide Containing Its Residue Utilizing Oxazolidinone Derivative. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2009**, 82 (3), 364-380.
187. Boseggia, E.; Gatos, M.; Lucatello, L.; Mancin, F.; Moro, S.; Palumbo, M.; Sissi, C.; Tecilla, P.; Tonellato, U.; Zagotto, G., Toward Efficient Zn(II)-Based Artificial Nucleases. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (14), 4543-4549.
188. Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A., Beyond Switches: Ratcheting a Particle Energetically Uphill with a Compartmentalized Molecular Machine. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (12), 4058-4073.
189. Kasper, J. J.; Hitro, J. E.; Fitzgerald, S. R.; Schnitter, J. M.; Rutowski, J. J.; Heck, J. A.; Steinbacher, J. L., A Library of Fluorinated Electrophiles for Chemical Tagging and Materials Synthesis. *The Journal of organic chemistry* **2016**, 81 (17), 8095-8103.
190. Shymanska, N. V.; An, I. H.; Pierce, J. G., A Rapid Synthesis of 4-Oxazolidinones: Total Synthesis of Synoxazolidinones A and B. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (21), 5401-5404.
191. Rerat, V.; Dive, G.; Cordi, A. A.; Tucker, G. C.; Bareille, R.; Amédée, J.; Bordenave, L.; Marchand-Brynaert, J., $\alpha\beta$ 3 Integrin-Targeting Arg-Gly-Asp (RGD) Peptidomimetics Containing Oligoethylene Glycol (OEG) Spacers. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52 (22), 7029-7043.
192. Omura, K.; Swern, D., Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. a preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron* **1978**, 34 (11), 1651-1660.
193. Dess, D. B.; Martin, J. C., A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113 (19), 7277-7287.
194. Delcros, J.-G.; Tomasi, S.; Carrington, S.; Martin, B.; Renault, J.; Blagbrough, I. S.; Uriac, P., Effect of Spermine Conjugation on the Cytotoxicity and Cellular Transport of Acridine. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45 (23), 5098-5111.
195. Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K., Hemiaminals as substrates for sulfur ylides: Direct asymmetric syntheses of functionalised pyrrolidines and piperidines. *Chemical Communications* **2006**, (20), 2156-2158.

196. De Simone, F.; Gertsch, J.; Waser, J., Catalytic Selective Cyclizations of Aminocyclopropanes: Formal Synthesis of Aspidospermidine and Total Synthesis of Goniomitine. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (33), 5767-5770.
197. Dowden, J.; Pike, R. A.; Parry, R. V.; Hong, W.; Muhsen, U. A.; Ward, S. G., Small molecule inhibitors that discriminate between protein arginine N-methyltransferases PRMT1 and CARM1. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9* (22), 7814-7821.
198. Yoshitomi, Y.; Arai, H.; Makino, K.; Hamada, Y., Enantioselective synthesis of martinelline chiral core and its diastereomer using asymmetric tandem Michael-aldol reaction. *Tetrahedron* **2008**, *64* (51), 11568-11579.
199. Peixoto, S.; Nguyen, T. M.; Crich, D.; Delpech, B.; Marazano, C., One-Pot Formation of Piperidine- and Pyrrolidine-Substituted Pyridinium Salts via Addition of 5-Alkylaminopenta-2,4-dienals to N-Acyliminium Ions: Application to the Synthesis of (\pm)-Nicotine and Analogs. *Organic Letters* **2010**, *12* (21), 4760-4763.
200. Dieter, R. K.; Sharma, R. R., A Facile Preparation of Enecarbamates. *The Journal of organic chemistry* **1996**, *61* (12), 4180-4184.
201. Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A., Synthesis of Enantiomerically Pure N-tert-Butanesulfinyl Imines (tert-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of tert-Butanesulfonamide with Aldehydes and Ketones. *The Journal of organic chemistry* **1999**, *64* (4), 1278-1284.
202. Davis, F. A.; Chai, J., α -Amino cyclic dithioacetal mediated asymmetric synthesis of (S)-(-)- α -(N-p-toluenesulfonyl)aminopropiophenone (N-tosyl cathinone). *ARKIVOC* **2008**, *2*, 190-203.
203. Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T., Stereocontrolled Synthesis of Methyl Silanediol Peptide Mimics. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (26), 10035-10044.
204. Bolshan, Y.; Batey, R. A., A room-temperature protocol for the rhodium(I)-catalyzed addition of arylboron compounds to sulfinimines. *Org. Lett.* **2005**, *7* (8), 1481-1484.
205. Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M.; García-Ruano, J. L.; Alonso, I., Intermolecular Alkyl Radical Additions to Enantiopure N-tert-Butanesulfinyl Aldimines. *Organic Letters* **2013**, *15* (7), 1658-1661.
206. Appa, R. M.; Lakshmidivi, J.; Prasad, S. S.; Naidu, B. R.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, K., HClO₄-SiO₂-Catalyzed Mechanochemical Protocol: An Effective, Economical and Eco-friendly Preparation of N-(tert-butylsulfinyl)imines. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (40), 11236-11240.
207. Kells, K. W.; Chong, J. M., Stille coupling of stereochemically defined α -sulfonamidoorganostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (48), 15666-15667.
208. Liu, Y.; Yang, Y.; Jiang, Y., AgBF₄ catalyzed regio- and stereoselective synthesis of trans α -vinyl- β -amino esters via asymmetric addition of silyl dienolate to sulfinylimines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191* (7), 975-979.
209. Amblard, M.; Fehrentz, J. A.; Martinez, J.; Subra, G., Methods and protocols of modern solid phase Peptide synthesis. *Mol Biotechnol* **2006**, *33* (3), 239-54.

210. Simerska, P.; Christie, M. P.; Goodwin, D.; Jen, F. E. C.; Jennings, M. P.; Toth, I., α -1,4-Galactosyltransferase-catalyzed glycosylation of sugar and lipid modified Leu-enkephalins. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2013**, *97*, 196-202.
211. Liberska, A.; Lilienkampf, A.; Unciti-Broceta, A.; Bradley, M., Solid-phase synthesis of arginine-based double-tailed cationic lipopeptides: potent nucleic acid carriers. *Chemical Communications* **2011**, *47* (48), 12774-12776.
212. Pan, J.; Devarie-Baez, N. O.; Xian, M., Facile Amide Formation via S-Nitrosothioacids. *Organic Letters* **2011**, *13* (5), 1092-1094.
213. Kuroda, T.; Suenaga, K.; Sakakura, A.; Handa, T.; Okamoto, K.; Kigoshi, H., Study of the Interaction between Actin and Antitumor Substance Aplyronine A with a Novel Fluorescent Photoaffinity Probe. *Bioconjugate Chemistry* **2006**, *17* (2), 524-529.
214. Ingersoll, A. W.; Babcock, S. H., Hippuric acid. *Org. Synth.* **1932**, *XII*, 40-2.
215. Faderl, C.; Budde, S.; Kachkovskiy, G.; Rackl, D.; Reiser, O., Visible Light-Mediated Decarboxylation Rearrangement Cascade of ω -Aryl-N-(acyloxy)phthalimides. *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83* (19), 12192-12206.
216. Melaimi, M.; Mathey, F.; Le Floch, P., Bis(diphosphaferrocene) palladium(II) dimer complexes as efficient catalysts in the synthesis of arylboronic esters. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *640* (1), 197-199.
217. Verdoes, M.; Florea, B. I.; Van der Linden, W. A.; Renou, D.; Van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S., Mixing of peptides and electrophilic traps gives rise to potent, broad-spectrum proteasome inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (9), 1416-1426.
218. Gurung, S. R.; Mitchell, C.; Huang, J.; Jonas, M.; Strawser, J. D.; Daia, E.; Hardy, A.; O'Brien, E.; Hicks, F.; Papageorgiou, C. D., Development and Scale-up of an Efficient Miyaura Borylation Process Using Tetrahydroxydiboron. *Organic Process Research & Development* **2017**, *21* (1), 65-74.
219. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E., Efficient Hydrolysis of Organotrifluoroborates via Silica Gel and Water. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (19), 7364-7369.
220. Metz, B., Synthese und Charakterisierung von Fmoc-geschützten Aminoboronsäure-Fragmenten, Bericht zum Wahlpflichtpraktikum. *Heidelberg* **2019**.
221. Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S., A Stabilized Formulation of IBX (SIBX) for Safe Oxidation Reactions Including a New Oxidative Demethylation of Phenolic Methyl Aryl Ethers. *Organic Letters* **2003**, *5* (16), 2903-2906.
222. Liang, C.; Behnam, M. A. M.; Sundermann, T. R.; Klein, C. D., Phenylglycine racemization in Fmoc-based solid-phase peptide synthesis: Stereochemical stability is achieved by choice of reaction conditions. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58* (24), 2325-2329.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abp	2-Amino-3-boronopropionsäure
Ac	Acetyl
Acm	Acetamidomethyl
Aib	α -Amino- <i>iso</i> -Buttersäure
Ala	Alanin
AM-PS	Aminomethyl-Polystyrolharz
APT	engl. <i>attached proton test</i>
Äq, eq	Äquivalente, engl. <i>equivalents</i>
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)dibor
BHT	Butylhydroxytoluol
BIDA	<i>N</i> -2-Benzyloxycyclopentyl-Iminodiessigsäure, engl. <i>N</i> -2- <i>benzyloxycyclopentyl iminodiacetic acid</i>
B _{max} .	maximale Beladungszahl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
calcd.	berechnet, engl. <i>calculated</i>
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat
COSY	engl. <i>correlation spectroscopy</i>
CPSF3	engl. <i>cleavage and polyadenylation specificity factor 3</i>
CTC	2-Chlortritylchlorid
Cys	Cystein
d.r.	Diastereomerenverhältnis, engl. <i>diastereomeric ratio</i>
Dab	(<i>S</i>)-2,4-Diaminobuttersäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
Dde-OH	2-Acetyldimedon
DEA	Diethanolamin
DEAM	Diethanolaminomethyl

DEE	Diethylether
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
di-MeObipy	4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridyl
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Dipeptidylpeptidase
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, engl. <i>European Food Safety Authority</i>
EMBL	engl. <i>European Molecular Biology Laboratory</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
FAP	Fibroblasten-Aktivierungs-Protein
FDA	engl. <i>Food and Drug Administration</i>
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HCV	Hepatitis-C-Virus
His	Histidin
HMBC	engl. <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie, engl. <i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie, engl. <i>high-resolution mass spectrometry</i>
HSAB	PEARSON-Konzept, engl. <i>hard and soft acids and bases</i>
HSQC	engl. <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IBCF	<i>iso</i> -Butylchlorformiat
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
i.d.R.	in der Regel
Ile	<i>iso</i> -Leucin
K _i	inhibitorische Konstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid

Leu	Leucin
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LM	Lösungsmittel
Lys	Lysin
m/V	Masse-Volumen-Verhältnis
Me	Methyl
Met	Methionin
MIDA	<i>N</i> -Methyliminodiessigsäure, engl. <i>N-methyliminodiacetic acid</i>
Mob	4-Methoxybenzyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTPA	α -Methoxy- α -Trifluormethylphenylelessigsäure, engl. <i>α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid</i>
Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonyl
Mtt	Methyltrityl
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
Nle	Norleucin
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz, engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>
NS	Nichtstrukturelles Protein
Orn	Ornithin
Su	Succinyl
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyl-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PCy ₃	Tricyclohexylphosphin
PDB	Protein-Datenbank, engl. <i>protein data bank</i>
PDE	Phosphodiesterase
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
PIDA	von Pinen abgeleitete Iminodiessigsäure, engl. <i>pinene-derived iminodiacetic acid</i>
pin	Pinakolyl
pK _s	negativ dekadische Säurekonstante
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
pnd	Pinandiol
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
Pro	Prolin

PS	Polystyrol
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RNA	Ribonukleinsäure, engl. <i>ribonucleic acid</i>
RP	Umkehrphase, engl. <i>reverse-phase</i>
RT, rt	Raumtemperatur
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Ser	Serin
SET	Ein-Elektronen-Übertragung, engl. <i>single electron transfer</i>
Smp.	Schmelzpunkt
S _N 1	monomolekulare nukleophile Substitution
S _N 2	bimolekulare nukleophile Substitution
SPPS	Festphasenpeptidsynthese, engl. <i>solid phase peptide synthesis</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
tBu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	engl. <i>trifluoroacetic acid</i> , Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TIPS	Triisopropylsilan
TLC	Dünnschichtchromatographie, engl. <i>thin layer chromatography</i>
TMP	2,4,6-Trimethylpyridin
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl
Trp	Tryptophan
Trt	Trityl
Tyr	Tyrosin
UPLC	Ultrahochleistungsflüssigchromatographie, engl. <i>ultra performance liquid chromatography</i>
UV	Ultraviolett
V/V, v/v	Volumenverhältnis
Val	Valin
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

8.2 Kodierung der publizierten Verbindungen

Tabelle 9: Kodierung der Verbindungen aus *Organic Letters* 2019, 21, 9, 3048-3052.

Tabelle 1		Tabelle 2			
Eintrag	SH-Code	Eintrag	SH-Code	Eintrag	SH-Code
1	SH-185	1a	-	1	SH-217s
2	SH-208n	1b	SH-241		SH-242.2
3	SH-192	2a	-	2	SH-216
4	SH-192b	3a	-	3	SH-299
5	SH-208b	4a	-	4	SH-218
6	SH-192d	5a	-	5	SH-219
7	SH-192e	6a	SH-226	6	SH-232-LBE
8	SH-192f	7a	-	7	SH-220
9	SH-228.1	8a	-	8	SH-221
10	SH-214b	9a	-	9	SH-251.2
11	SH-215b	10a	-	10	SH-252.2
12	SH-223.5	11a	SH-253	11	SH-261
13	SH-223.4	12a	SH-254	12	SH-257
14	SH-223.1	12b	SH-268		SH-270
15	SH-223.2	13a	SH-255	13	SH-256
16	SH-216s	13b	SH-269		SH-271
17	SH-217s	14a	SH-162	14	SH-259
		15a	SH-163	15	SH-260
		16a	-	16	SH-229.3

Tabelle 10: Kodierung der Verbindungen aus *Chemical Science* **2020**, 11, 9898-9903.

Tabelle 1				Tabellen 2 und 3		Tabelle 4	
Eintrag	Code	Eintrag	Code	Eintrag	Code	Eintrag	Code
2a	SH-085 SH-280-BM	3a	SH-405	4a	SH-390 SH-452	5a	SH-448.3
2b	SH-281-BM	3b	SH-399	4b	SH-420.2 SH-470	5b	SH-499
2c	SH-357.2	3c	SH-417	4c	SH-444.2	5c	SK-67
2d	SH-088 SH-295-BM	3d	SH-407	4d	SH-447 SH-464	5d	SK-68
2e	SH-352 SH-082	3e	SH-406	4e	SH-453	5e	SK-69
2f	SH-362	3f	SH-412	4f	SH-462	5f	SH-454
2g	SH-361	3g	SH-409.2	4g	SH-474	5g	SH-456
2h	SH-083 SH-284-BM	3h	SH-411	4h	SH-439 SH-463 SH-292-BM	5h	SH-479
2i	SH-359	3i	SH-400	4i	SH-460	5i	SH-516.2
2j	SH-355	3j	SH-403	4j	SH-450	5j	SH-520.2
2k	SH-283-BM	3k	SH-401	4k	SH-473	5k	SH-523
2l	SH-360	3l	SH-404	4l	SH-451	5l	SH-525
2m	SH-353	3m	SH-413	4m	SH-465	5m	SH-542
2n	SH-363	3n	SH-414	4n	SH-461.3	5n	SH-543
2o	SH-093	3o	SH-410.2	4o	SH-472		
2p	SH-084 SH-285-BM SH-294-BM	3p	SH-408.2	4p	SH-458		
2q	SH-433.3	3q	SH-434	4q	SH-467.5		
2r	SH-356	3r	SH-416	4r	SH-459		
2s	SH-354	3s	SH-415	4s	SH-466		
2t	SH-436	3t	SH-437.4	4t	SH-486.4		
2u	SH-351.7						
2v	SH-457						
2w	SH-431						
2x	SH-350.2						