

In der Tabelle auf S. 2088 sind die Resultate von 7 Messungen an der Probe mit  $n = 10$  und 6 Messungen an der Probe mit  $n = 9$  zusammengestellt. Die Zahlen in den Kolonnen, die mit Signal 1 bzw. Signal 2 überschrieben sind, wurden korrigiert, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass das Signal 1 mit einem  $^{13}\text{C}$ -Satelliten des Signals 2 überlappt; da die natürliche Konzentration von  $^{13}\text{C}$  1,1% beträgt, handelt es sich nur um eine kleine Korrektur.

Die mittleren Abweichungen der Messungen zeigen, dass mit Hilfe eines elektronischen Integrators die Messung der Länge der Isoprenkette mit einer Genauigkeit von 0,1–0,2 Isopreneinheiten möglich ist. Die Präzision der Messungen ist durch das endliche Signal/Rausch-Verhältnis limitiert.

#### SUMMARY

The number of isoprene units in quinones with isoprenoid side chains is determined by quantitative NMR-spectrometry.

Forschungslaboratorium der VARIAN AG., Zürich  
Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

## 256. Die Beteiligung der Mevalonsäure an der Biosynthese der Ubichinone in der Ratte

von U. Gloor, O. Schindler und O. Wiss

(6. X. 60)

*Einleitung.* – Die Ubichinone (Coenzyme Q)<sup>1) 2)</sup>, eine Gruppe isoprenologer Benzochinonderivate (III in Tab. IV), kommen in der Natur weitverbreitet vor. Bisher wurden fünf Vertreter, nämlich die Ubichinone mit Seitenketten von 30, 35, 40, 45 und 50 Kohlenstoffatomen, entsprechend 6, 7, 8, 9 und 10 Isoprenresten, aufgefunden<sup>3)</sup>. In der Tierwelt ist der Vertreter mit der längsten Seitenkette, das Ubichinon(50), bevorzugt.

Für die Beurteilung der physiologischen Bedeutung dieser Stoffe, denen eine wichtige Funktion in den Oxydationsvorgängen der Zelle zugeschrieben wird<sup>4)</sup>, ist es wichtig zu wissen, ob der tierische Organismus sie selbst synthetisieren kann, oder ob sie essentiell sind, d. h. zugeführt werden müssen. In früheren Untersuchungen<sup>5)</sup> konnte gezeigt werden, dass radioaktiv markierte Mevalonsäure in die Ubi-

<sup>1)</sup> R. A. MORTON, U. GLOOR, O. SCHINDLER, G. M. WILSON, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, F. W. HEMMING, O. ISLER, W. M. F. LEAT, J. F. PENNOCK, R. RÜEGG, U. SCHWIETER & O. WISS, *Helv. 41*, 2343 (1958).

<sup>2)</sup> U. GLOOR, O. ISLER, R. A. MORTON, R. RÜEGG & O. WISS, *Helv. 41*, 2357 (1958).

<sup>3)</sup> R. L. LESTER & F. L. CRANE, *J. biol. Chemistry* **234**, 2169 (1959).

<sup>4)</sup> G. E. WOLSTENHOLME, CIBA Foundation Symposium on «Quinones in electron transport», J. & A. Churchill Ltd., London 1960, im Druck.

<sup>5)</sup> U. GLOOR & O. WISS, *Experientia* **14**, 410 (1958).

chinonfraktion der Rattenleber eingebaut wird<sup>6)</sup>. Im Hinblick auf die Strukturverwandtschaft mit den Vitaminen K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> und E war dieser Befund unerwartet. Durch Ozonabbau von biosynthetisch markiertem Ubichinon aus Rattenleber konnte gezeigt werden, dass Mevalonsäure, wie zu erwarten, in die Seitenketten eingebaut wird<sup>7)</sup>. Es blieb die Frage zu beantworten, ob die ganze Seitenkette im tierischen Organismus aufgebaut wird. Als andere Möglichkeit kam die Verlängerung der Seitenkette eines niedrigeren Isoprenologen in Betracht. Ausserdem war abzuklären, ob Mevalonsäure auch für den Aufbau der Ringkomponente des Ubichinons verwendet wird. Durch Verwendung von [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure und [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure und durch Isolierung aller Spaltprodukte nach Ozonabbau der biosynthetisch markierten Ubichinone konnten diese Probleme gelöst werden.

Im Gegensatz zu den übrigen bisher untersuchten tierischen Geweben enthält die Rattenleber neben Ubichinon(50) (ca. 20–30%) in grösseren Mengen Ubichinon(45) (ca. 70–80%) und Spuren der Ubichinone(35) und (40)<sup>8)</sup>. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und Kristallisation gelingt es nicht, diese Isoprenologen zu trennen. Nach Verteilungschromatographie an Polyäthylenpulver konnten hingegen die Ubichinone(45) und (50) in reiner Form aus Rattenleber isoliert werden<sup>9)</sup>. So liess sich auch zeigen, dass die Mevalonsäure zum Aufbau dieser beiden Isoprenologen in der Rattenleber in gleichem Ausmass verwendet wird<sup>4)</sup>. In den folgenden Versuchen konnte deshalb darauf verzichtet werden, diese Isoprenologen zu trennen, und es wurde das Gemisch dieser beiden dem Ozonabbau unterworfen.

Tabelle I. *Biosynthese von Ubichinon(45) und (50) nach Gaben von 0,5 mg [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure pro Tier. Drei Tiere pro Gruppe. Total 40 × 10<sup>6</sup> zählbare Impulse pro Gruppe verabreicht*

Zustand der Tiere	Verabreichungsart	isol. Ubichinongemisch in mg	Radioaktivität der Ubichinone nach Papierchromatographie			
			zählbare Impulse gefunden		% der Radioaktivität in	
			Ubich.(45)	(50)	Ubich.(45)	(50)
normal . . . . .	i. p.	1,98	14710	6720	69	31
Vitamin-A-Mangel . . . . .	i. p.	1,91	15010	6140	71	29
Vitamin-A-Mangel . . . . .	p. o.	2,05	15100	5110	75	25

In früheren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die Ubichinon-Biosynthese in der Rattenleber durch Vitamin-A-Mangel beeinflusst wird<sup>6)</sup>. Die Mevalonsäure wird im Vitamin-A-Mangelzustand in vermehrter Masse zum Aufbau der Ubichinone und des Squalens verwendet, während ihr Einbau in das Cholesterin vermindert ist. Zur Gewinnung von biosynthetisch markiertem Ubichinon waren deshalb besonders Vitamin-A-Mangel-Ratten geeignet. Eine gemeinsame Verarbeitung von

<sup>6)</sup> U. GLOOR & O. WISS, Arch. Biochem. Biophysics 83, 216 (1959).

<sup>7)</sup> O. WISS, «Akzeleration und Ernährung. Fettlösliche Wirkstoffe», Steinkopff Verl., Darmstadt 1959.

<sup>8)</sup> A. T. DIPLOCK, E. E. EDWIN, J. GREEN, J. BUNYAN & S. MARCINKIEWICZ, Nature 186, 554 (1960); D. E. M. LAWSON, E. H. MERCER, J. GLOVER & R. A. MORTON, Biochem. J. 74, 38 P (1960).

<sup>9)</sup> R. RÜEGG, U. GLOOR, R. N. GOEL, G. RYSER, O. WISS & O. ISLER, Helv. 42, 2616 (1959).

Ubichinon aus Leber normaler und Vitamin-A-Mangel-Ratten war deshalb gerechtfertigt, weil, wie aus Tabelle I hervorgeht, gezeigt werden konnte, dass der prozentuale Einbau von Mevalonsäure in Ubichinon(50) und (45) durch Vitamin-A-Mangel nicht beeinflusst wird.

Tabelle II. *Einbau der Radioaktivität von [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure (50 µg in 0,2 ml physiol. NaCl-Lösung pro Tier (80–100 g) in das Unverseifbare von Rattenlebern, entspr.  $1,4 \times 10^6$  messbaren Stößen/Min. (Scintillationszähler)*

Ver-abreichungs-art	Stunden zwischen Appl. u. Aufarb.	Radioaktivität im Unverseifbaren	
		gemess. Impulse	% der Dosis
i. p.	0,5	120300	8,5
	1	114800	8,1
	2	81100	5,8
	4	77800	5,5
	8	43000	3,3
p. o.	0,5	135000	9,5
	1	160300	11,3
	2	149000	10,5
	4	133600	9,4
	8	60400	4,3

Tabelle III. *Einbau von steigenden Mengen Mevalonsäure in das Unverseifbare von Rattenlebern, sowie in das daraus isolierte Squalen, Ubichinon und Cholesterin. Ratten, 50 g schwer, Dosis immer in 0,3 ml physiol. NaCl. Bei jeder Dosis 250 µg [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure. Versuchsdauer 2 Std. Messung im Scintillationszähler*

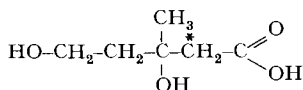
Mevalonsäure in mg	Radioaktivität gefunden im Unverseifbaren, % der Dosis	Total Unverseifbares = 100%. Radioaktivität in den Fraktionen von		
		Squalen	Ubichinon	Cholesterin
0,25	8,0	2,1	1,4	96
0,5	7,0	2,6	2,2	95
1	9,9	1,5	2,1	96
2	6,0	3,6	3,9	91
4	9,2	0,3	6,6	89
8	8,6	0,6	0,7	98
16	8,5	1,8	2,7	91
32	5,5	2,1	0,9	97

Die Ubichinone liegen in der Rattenleber in relativ geringer Konzentration vor (100–300 µg/g Leber). Es war vorauszusehen, dass eine grössere Anzahl von Ratten zur Synthese der radioaktiven Ubichinone eingesetzt werden musste, um die für den Abbau nötigen Mengen markierter Substanz zu erhalten. Deshalb schien es zweckmässig, in Vorversuchen die optimalen Bedingungen für den Einbau der Mevalonsäure zu eruieren. So wurden orale und intraperitoneale Applikation der Mevalonsäure verglichen und der Zeitpunkt des maximalen Einbaus bestimmt. Auf Grund der in Tab. II wiedergegebenen Resultate wurde für den Hauptversuch die orale Verabreichung der Mevalonsäure und eine Versuchsdauer von 2 Stunden gewählt.

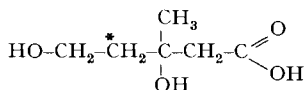
Ausserdem wurde die Dosisabhängigkeit des Einbaus der Mevalonsäure ermittelt. Aus Tab. III geht hervor, dass der Einbau der Radioaktivität im geprüften Bereich proportional der Dosis verläuft.

Tabelle IV. *Biosynthese und chemischer Abbau von Ubichinon(45) aus zwei verschieden markierten Mevalonsäuren*

Ausgangsmaterial:

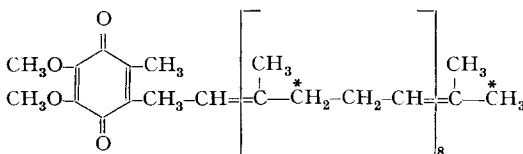


I [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure

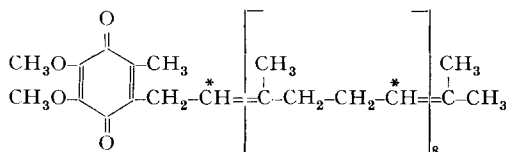


II [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure

Biosynthetische Substanz:



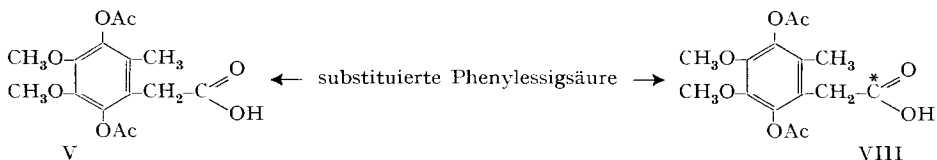
III Ubichinon(45)



IV Ubichinon(45)

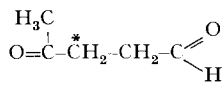
Abbau: Reduktion → Acetylierung → Ozonisierung → Fassen der Abbauprodukte z.T. als Derivate

Abbauprodukte:



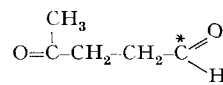
V

VIII

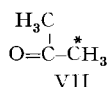


VI

← Lävulinaldehyd →

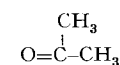


IX



VII

← Aceton →



X

Wenn von der Voraussetzung ausgegangen wird, dass Mevalonsäure nach dem Muster der Sterin-Biosynthese für den Aufbau der ganzen Seitenkette des Ubichinons verwendet wird und die Ringkomponente anderer Herkunft ist, so wird nach Verabreichung von [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure einerseits und [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure andererseits die Radioaktivität im Ubichinon, wie in Tab. IV dargestellt, verteilt sein. Durch Isolierung aller Ozonabbauprodukte und Messung ihrer Aktivität konnte die Richtigkeit dieses Aufbauschemas bewiesen werden.

Aus Tabelle V ist ersichtlich, dass nach Ozonabbau des biosynthetisch markierten Gemisches der Ubichinone (45) und (50) Aceton als Semicarbazon und Lävulin-aldehyd als Phenyl-methyl-dihydropyridazin<sup>10)</sup> gefasst wurden. Diese Derivate eigneten sich besser zur Messung im Scintillationszähler als die früher verwendeten Dinitrophenylhydrazone. Aus der Ringkomponente des Ubichinons konnte 3,6-Diacetoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-phenylessigsäure erhalten werden. Nach Verabreichung von [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure als Vorstufe war das Aceton und der Lävulin-aldehyd, nicht aber die substituierte Phenylessigsäure, aktiv. Dieser Befund beweist, dass die Mevalonsäure ausschliesslich in die Seitenkette eingebaut wird. Nach Ozonabbau des Ubichinongemisches, das nach Zufuhr von [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure erhalten wurde, erwiesen sich der Lävulin-aldehyd und die substituierte Phenylessigsäure als radioaktiv. Dieses Ergebnis zeigt, dass die ganze Seitenkette aus Mevalonsäure durch asymmetrische Verknüpfung von Isopreneinheiten aufgebaut wurde.

Tabelle V. Radioaktivität der Abbauprodukte von biosynthetisch markiertem Ubichinon nach Gaben von [2-<sup>14</sup>C]-bzw. [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure. Angaben in Impulsen pro  $\mu\text{Mol/Min.}$  im Scintillationszähler bei 75% Zählausbeute

Ausgangsmaterial für die Biosynthese	[2- <sup>14</sup> C]-Mevalon-säure	[4- <sup>14</sup> C]-Mevalon-säure
Ausgangsmaterial für den Ozonabbau . . . . .	938, d. h. 104/mark. C	44, d. h. 4,9/mark. C
substit. Phenylessigsäure . . . . .	0	4,5
Lävulin-aldehyd als Phenyl-methyl-dihydropyridazin . . . . .	114	3,2
Aceton als Semicarbazon . . . . .	108	0,15

*Diskussion.* – Aus den mitgeteilten Untersuchungen geht hervor, dass die Mevalon-säure zum Aufbau des Ubichinons der Rattenleber verwendet wird. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass die ganze Seitenkette aus dieser Vorstufe gebildet wird. Über die Vorstufe der Ringkomponente des Ubichinons ist nichts Sicheres bekannt<sup>11)</sup>. Nach den heutigen Kenntnissen über die Synthesereaktionen der verschiedenen Organismen ist es unwahrscheinlich, dass höhere Tiere Benzochinone aus aliphatischen Vorstufen aufbauen können. Hingegen käme ein Umbau aromatischer Vorstufen in Betracht. Nach Verabreichung von <sup>14</sup>C-markiertem Phenylalanin konnte ein geringer Einbau von Radioaktivität in die Ubichinone der Leber festgestellt werden. Die Aktivität des isolierten Ubichinons war jedoch so gering, dass auch durch Abbau des Phenylalanins entstandenes Acetat dafür verantwortlich sein kann<sup>4) 12)</sup>.

Radioaktives Formiat wird nicht oder nur in ganz geringem Ausmass im Tier in die Methoxygruppe der Ubichinone eingebaut<sup>9) 13)</sup>. Ein erheblicher Einbau konnte jedoch bei der Hefe festgestellt werden<sup>4)</sup>. Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint es wahrscheinlich, dass vom Tier, im Gegensatz zur Hefe, eine Vorstufe benötigt wird, die schon die Substituenten des Benzochinons enthält.

<sup>10)</sup> C. HARRIES & M. BOEGENMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 439 (1909).

<sup>11)</sup> Vgl. die Diskussion durch A. J. BIRCH, R. I. FRYER & H. SMITH, Proc. chem. Soc. 1958, 343.

<sup>12)</sup> R. E. OLSON, G. H. DIALAMEH & R. BENTLEY, Fed. Proc. 19, 144 (1960).

<sup>13)</sup> H. RUDNEY & T. SUGIMURA, Fed. Proc. 19, 144 (1960).

### Experimenteller Teil

Für alle Versuche verwendeten wir, wenn nicht anders vermerkt, weisse Inzuchtratten im Gewicht von 80–110 g unserer eigenen Zucht.

Alle Radioaktivitätsmessungen wurden in einem Flüssigkeits-Scintillationszähler durchgeführt. Die Isolierung von Squalen, Cholesterin und den Ubichinonen wurde wie früher<sup>6)</sup> durchgeführt. Zur Gewinnung von biosynthetischem Ubichinon aus [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure haben wir unverseifbare Anteile aus Rattenlebern aus früheren Versuchen herangezogen. Die [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure haben wir an 20 Ratten (im Gewicht von 60 g) verabreicht, die vorher 3 Wochen eine Vitamin-A-arme Diät erhalten hatten, da in diesem Falle, entsprechend unseren früheren Erfahrungen<sup>6)</sup>, mehr der verabreichten Radioaktivität in der Ubichinonfraktion des Unverseifbaren der Lebern gefunden werden kann. Die reduktive Acetylierung wurde in beiden Fällen wie früher beschrieben<sup>1)</sup> durchgeführt. Zur Verdünnung des Rattenleber-Ubichinons verwendeten wir ebenfalls in beiden Fällen reinstes Ubichinon(45), das wie beschrieben<sup>9)</sup> dargestellt wurde.

Die von uns früher<sup>1)</sup> verwendeten Derivate des Acetons und Lävulinaldehyds sind stark gefärbt und waren aus diesem Grund und wegen ihrer schlechten Löslichkeit in Toluol für die Bestimmung der Radioaktivität nicht geeignet. Wir haben deshalb nach einigen Vorversuchen Aceton als Semicarbazon und Lävulinaldehyd als Phenyl-methyl-dihydropyridazin gefasst.

**Ozonabbau von Di-O-acetyl-dihydrubichinon(45).** – a) Aus 4-<sup>14</sup>C-markierter Mevalonsäure. 288 mg Di-O-acetyl-dihydrubichinon(45) (biosynthetisch gebildet aus 4-<sup>14</sup>C-markierter Mevalonsäure) wurden in 7 ml Eisessig gelöst und durch die Lösung bei 15° (unter Kühlung mit kaltem Wasser) während 23 Min. Sauerstoff mit ca. 4% Ozongehalt geleitet. Hierauf wurde mit 35 ml Äther verdünnt und 4 Std. mit Zinkstaub geschüttelt (vier Portionen zu 500 mg); die KJ-Probe war nach dieser Zeit negativ. Es wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter in eine auf –15° gekühlte Vorlage abgenutscht und mit Äther nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde bei 90–95° Badtemperatur in eine auf –15° abgekühlte Vorlage mit 10 ml 10-proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung überdestilliert (Verarbeitung des Destillates (Fraktion A) vgl. unten).

Der Destillationsrückstand wurde in 70 ml Äther aufgenommen, fünfmal mit je 6 ml Wasser ausgeschüttelt und die wässrigen Lösungen im Vakuum von Ätherresten befreit (28 ml, Fraktion B, Verarbeitung vgl. unten). Die Ätherlösungen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand der Ätherlösung wurde in Aceton verflüssigt und unter schwachem Erwärmen portionenweise mit insgesamt 23 ml 2-proz. acetoniger KMnO<sub>4</sub>-Lösung oxydiert. Durch Zusatz von 10-proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung wurde der ausgeschiedene Braunstein gelöst und hierauf das Aceton im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden gewaschen mit Wasser (zweimal), 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (viermal) und Wasser (zweimal), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 16 mg neutrale Anteile (verworfen). Von den Waschlösungen wurden die Sodalösungen und die zweiten Waschwasser vereinigt, mit HCl gegen Kongo angesäuert und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösungen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft: Rückstand 82 mg. Dieser wurde im Molekularkolben bei 0,08 Torr destilliert. Dabei wurden die folgenden Fraktionen aufgefangen: 1. Bis 115° (Badtemperatur): 18,5 mg (amorph); 2. 115–130°: 21,2 mg; 3. 130–140°: 19,5 mg. Die Fraktion 2 gab aus Äther-Pentan farblose Nadeln, Smp. 120–123°, und die Fraktion 3 unter den gleichen Bedingungen farblose Nadeln, Smp. 121–123°. Die beiden Kristallisate wurden vereinigt (23 mg) und aus Äther-Pentan umkristallisiert: Smp. 121–124°.

Aus der Fraktion A wurde im Scheidetrichter der Äther abgetrennt und der letztere noch dreimal mit je 5 ml 10-proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung nachgewaschen. Die vereinigten wässrigen Anteile wurden mit der Lösung von 2 g KOH in 8 ml Wasser versetzt und bei 130° Badtemperatur abdestilliert. Die ersten abdestillierenden 5 ml wurden in die Semicarbazidacetat-Lösung in Methanol (bereitet aus 122 mg Semicarbazid-hydrochlorid) eingeleitet und 24 Std. bei 20° stengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und aus 0,2 ml Wasser kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden nach 20 Std. abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über CaCl<sub>2</sub> getrocknet: 8 mg farblose Stäbchen, Smp. 189–190°. Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von Aceton-Semicarbazon ohne Depression.

28 ml der *Fraktion B* wurden in zwei Portionen zu je 14 ml wie folgt behandelt: 14 ml wurden mit 0,5 ml der Lösung von 0,4 ml frisch destilliertem Phenylhydrazin in 1 ml Eisessig und 1 ml Wasser versetzt (Ölabscheidung). Nach ca. 5 Min. wurden 6 ml 2N HCl zugesetzt, wobei sich ein flockiger Niederschlag bildete. Nach 20 Std. bei 20° im Dunkeln wurde abgenutzt und mit Wasser gut gewaschen. Das graubraune Pulver (72 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr destilliert. Nach Abtrennung eines Vorlaufes bis 120° (3,9 mg) wurden die zwischen 120 und 135° Badtemperatur destillierenden Anteile (15 mg) getrennt aufgefangen. Diese gaben aus Äther-Pentan nach zweimaligem Umkristallisieren 3 mg farblose Nadeln, Smp. 209–212°. Die Kristalle ergaben bei der Mischprobe mit einem aus nicht markierten Di-O-acetyl-dihydrobichinon(45) auf dem gleichen Wege erhaltenen analogen Präparat vom Smp. 211–213° keine Depression. Diese letztere Probe wurde durch die Analysen charakterisiert:

$C_{11}H_{12}N_2$  (172,23) Ber. C 76,71 H 7,02 N 16,27% Gef. C 76,49 H 7,18 N 16,02%

b) Aus 2-<sup>14</sup>C-markierter Mevalonsäure: 311 mg Di-O-acetyl-dihydrobichinon(45) (gebildet aus 2-<sup>14</sup>C-markierter Mevalonsäure), Smp. 34–35°, wurden nach der gleichen Methode, wie oben beschrieben, mit Ozon oxydiert und die erhaltenen Spaltstücke analog isoliert. Dabei wurden erhalten: 20 mg 3,6-Diacetoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-phenylelessigsäure, Smp. 118–121°; 6,7 mg Phenyl-methyl-dihydropyridazin, Smp. 208–209°; 6,6 mg Aceton-semicarbazon, Smp. 188–191°.

Wir sind Dr. RITA H. CORNFORTH und Dr. J. W. CORNFORTH, National Institute for Medical Research, Mill Hill, London N. W. 7, zu grossem Dank verpflichtet für die Überlassung der [4-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure.

Die Darstellung von [2-<sup>14</sup>C]-Mevalonsäure verdanken wir Dr. J. WÜRSCH von der Physikalisch-chemischen Abteilung (Leiter: Dr. M. KOFLER) der Fa. F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

Die Mikroanalysen wurden im Mikro-analytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung: E. THOMMEN) ausgeführt.

#### SUMMARY

By means of 2-<sup>14</sup>C- and 4-<sup>14</sup>C-labelled mevalonic acid, it has been shown that in the rat the isoprenoid side-chains of ubiquinone(45) and ubiquinone(50) are built up starting from this precursor. By chemical degradation, isolation of the fragments and determination of their radioactivity, it is concluded that mevalonic acid is used for the biosynthesis of the whole side-chain. No radioactivity has been detected in the quinone ring.

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel  
Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

---