

## **Alkaloidlerin Analizinde Bamford Usulünün İnce Tabaka Kromatografisiyle Kombine Edilmesi I: Usuller**

Combination of the Method of Bamford with Thin-Layer Chromatography in the Analysis of Alkaloids I: Methods

Rasim TULUS ve Gülsen İSKENDER \*

### GİRİŞ

Alkaloidlerin birbirinden ayrılması ve birbirinin yanında tanınması toksikolojik analizlerde önemli bir rol oynar. Klasik usulde bu maddeler bazı miyarlarla gruplara ayrılır ve her gruptaki ler muhtelif miyarlarla renk reaksiyonları ve billür teşkili tecrübeleriyle tanınmaya çalışılır.

Toksikolojik analizlerde alkaloidlerin ince tabaka kromatografisiyle ayrılmasıyla ilgili çalışmalar, Waldi ve arkadaşlarının (1) sistematik usulü hariç daha ziyade belli bazı alkaloidlerin ayrılmasına yöneltilmiştir (2-6). Genel olarak alkaloidlerin ince tabaka kromatografisiyle ilgili literatürün 1967 yılına kadar olanlarının mühim bir kısmı Stahl (7)'in ince tabaka kromatografisi adlı kitabında toplanmıştır, ayrıca Comer ve Comer (8) in makalesinde 1959 ile 1966 arasındaki çalışmalar hakkında bilgi verilmektedir.

Diğer çalışmalardan bazıları (9-33) literatür cetvelinde gösterilmiştir.

Biz, Bamford (34) un kitabında bildirilen klâsik usule göre 7 gruba ayrılan alkaloidlerin ve baz tesirli organik azot bileşiklerinin kendi grupları içinde birbirlerinden ince tabaka kromatografisiyle ayrılması konusunu inceledik.

### SONUÇLAR

7 gruba dahil 45 alkaloidi veya baz tesirli organik azot bileşimini kendi grupları içinde birbirinden ayırmak için, literatürde

\* Genel ve Analitik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Üniversite.

muhtelif alkaloidlerin kromatografik ayrılmasında kullanılan bazı çözücü karışımlarından (No. I - XI, denel kısım B-4) faydalanılması düşünüldü. Silika jel G tabakasında yükselen usule göre çalışıldığında bu çözücülerden hiç birinin bütün gruplardaki alkaloidleri kendi grupları içinde ayırmağa elverişli olmadığı, ancak No. III ün 6 ve 7 inci gruplardakileri, No. VIII in 4 üncüdekileri, No. X un ise 7 inci gruptakileri kendi aralarında ayırdığı görüldü. No. I-XI çözücü sistemlerinden nisbeten iyi sonuç verenlerde oranlar değiştirilerek yeni hazırlanan çözücü sistemleriyle (No. I<sub>a</sub> - XIV denel kısım B-4) aynı tekniğe göre yapılan çalışmalarda No. XII nin 4, 6 ve 7 inci gruptakileri kendi grupları içinde, No. XIV ün 4 ve 7 inci gruptakileri, X<sub>b</sub> nin 7 incidekileri, XI<sub>b</sub> nin 4 üncü gruptakileri ayırdığı görüldü.

Silika jel G yerine alüminyum oksit G veya sellüloz MN 300, ve MN 300 G, ilâveli (potasyum hidroksitli veya sodyum sitratlı, muhtelif mntıkaldaki asidlik ve bazlık derecesi farklı) silika jel tabakalarında ve formamidle emprenyeli sellüloz tabaklarında kromatografi ile, silika jel tabakalarında mültiple ve bundan başka iki boyutlu kromatografi teknikleri de denendi. Bu yazıda, Gülsen İskender'in doktora tezini teşkil eden bu tetkikler sonunda tesbit edilen ayırma usulleri bildirilecektir, bu sonuçları sağlayan tetkikler ayrıca yayınlanacaktır.

*1 inci gruptakiler:* Narkotin, narsein, hidrastin, sitizin, piperin, delfinin ve kolşisin (7 madde). Kromatografideki no. ları: 1-7. Şartlar : Adsorban : Silika jel G (Merck).

x : Maddeler karışımının tatbik edildiği nokta. Bu hususlar diğer gruplarda da aynı olduğundan tekrarlanmayacaktır. Madde No.ları kendi gruplarında gösterilmiştir.

İki boyutlu kromatografi: 1. Çözücü sistemi: No. XII, ikincisi No. XIII. Süre: 1. de 40 dakika, 2. de 2 saat 15 dakika.  $t = 23^{\circ}\text{C}$  (Kromatogram 1).

*2 inci gruptakiler:* Morfin, apomorfin, dihidromorfinon, kodein, etilmorfin, dihidroksikodeinon, dihidrokodeinon, lobelin, papaverin ve efedrin (10 madde). Kromatogramdaki no.ları : 1-10.

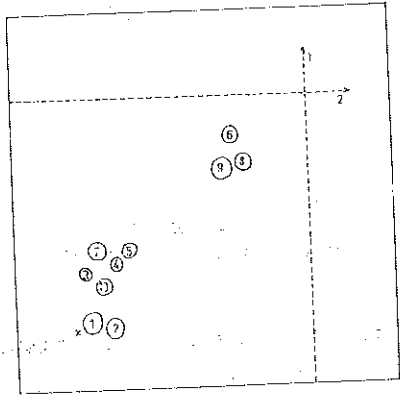
Şartlar: İki boyutlu kromatografi: 1. çözücü: No. XII, ikincisi No. XIII. Süre: 1. de 40 dakika, 2. de 2 saat 15 dakika,  $t = 25^{\circ}\text{C}$  (Kromatogram 2).

*3 üncü gruptakiler :* Atropin, hyosiyamin, hyosin (skopolamin), fisostigmin, brusin, fenazon, aminopirin (7 madde). No.ları : 1-7.

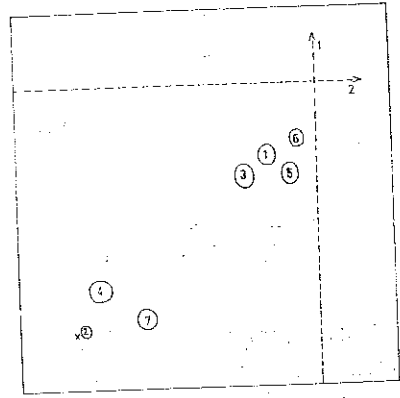
Şartlar: Bir boyutlu (yükselen usul): Adsorban tabaka: N KOH ile hazırlanmış silika jel G. Çözücü: n-butanol-su (1:1) in organik fazı. K : Karışım. Süre : 3 saat.  $t = 23^{\circ}\text{C}$ . (atropin ile hyosiyamin ayrılmıyor) (Kromatogram 3).

Ayrıca iki boyutlu kromatografide de atropin-hyosiyamin çiftini ayırmak mümkün olmadı. Şartlar: Adsorban tabaka: Silika jel G (N KOH sız). 1. çözücü : No. XII, 2 inci çözücü. No. IV.

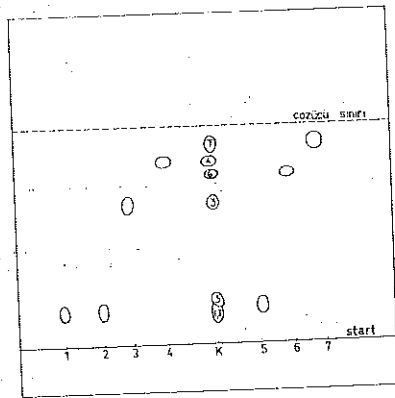
4 üncü gruptakiler: Striknin, yohimbin, kotarnin ve hidrastin (4 madde), no.ları : 1-4.



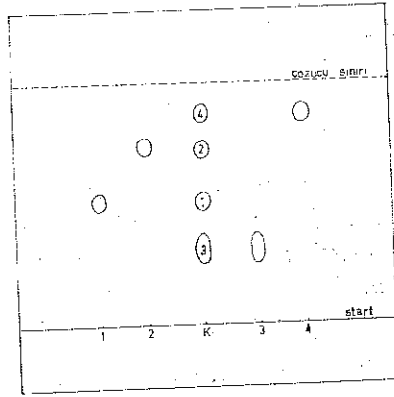
Kromatogram 1.  
Birinci grup



Kromatogram 2.  
İkinci grup



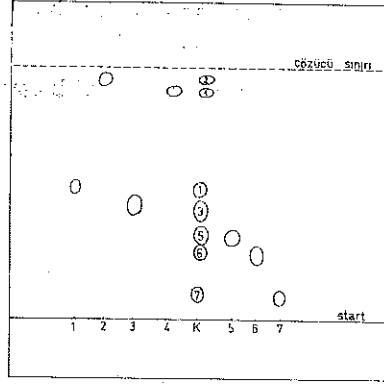
Kromatogram 3.  
Üçüncü grup



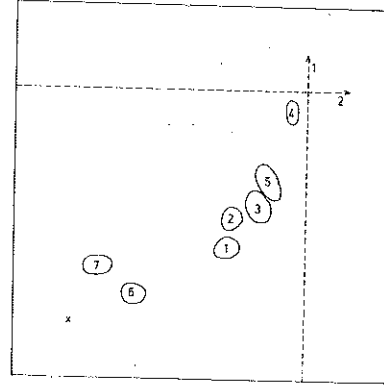
Kromatogram 4.  
Dördüncü grup

Şartlar: Bir boyutlu (yükselen usul). Çözücü No. XI. K: Karışım. Süre: 2 saat t: 24°C (Kromatogram 4).

Not : Çözücü olarak no. VIII, XI, XII ve XIV de alınabilir.



Kromatogram 5.  
Beşinci grup (yükselen usul)



Kromatogram 6.  
Beşinci grup (iki boyutlu)

5 inci gruptakiler: Prokain, benzokain, tetrakain, amilokain, nikotin, pilokarpin, meskalin (7 madde). No.ları: 1-7.

Şartlar: Bir boyutlu (yükselen usul). Çözücü sistemi: Benzenaseton-eter- %10 luk amonyak (4:6:1:0.3). K: Karışım. Süre; 50 dakika. t:23°C (Kromatogram 5). Burada maddeler birbirine çok yakın lekeler verdiğiinden bu grup için iki boyutlu kromatografi tekniği de denendi.

Şartlar: İki boyutlu. 1. Çözücü: No. XII, 2 ncisi: No. XIII.

Süre : 1. de 40 dakika, 2 ncide 2 saat 15 dakika, t : 25°C (Kromatogram 6).

6 ncı gruptakiler: Kafein, kinin, kinidin, çinkonin, spartein, emetin (6 madde). No.ları: 1-6.

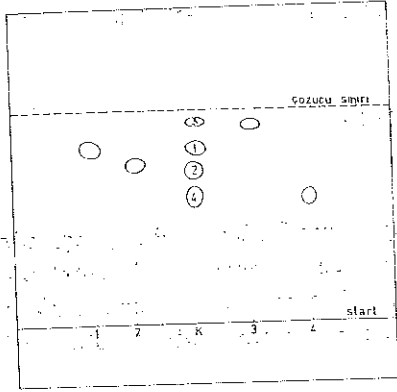
Şartlar : Bir boyutlu (yükselen usul). Çözücü : No. XII. K : Karışım. Süre: 40 dakika. t: 25°C (Kromatogram 7).

Not: Çözücü olarak no. III de kullanılabilir.

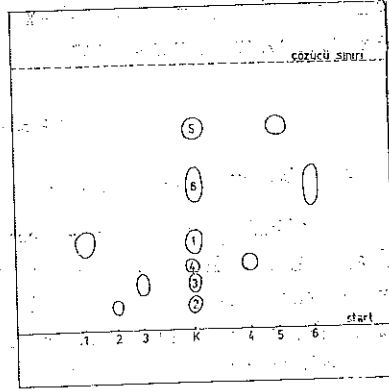
7 nci gruptakiler: Arekolin, akonitin, kokain, lupinin (4 madde). No.ları: 1-4.

Şartlar: Bir boyutlu (yükselen usul). Çözücü: No. XII. K: Karışım.

Süre: 40 dakika, t: 24°C. (Kromatogram 8).



Kromatogram 7.  
Altıncı grup



Kromatogram 8.  
Yedinci grup

Not : Çözücü olarak no. III, X, XI, X<sub>b</sub>, XIV ve ayrıca benzen-aseton-eter % 10 luk NH<sub>3</sub> (4:6:1:0.3) de alınabilir.

#### TARTIŞMA

Tetkik edilen çözücü sistemlerinden XII no.lusu silika jel G tabakasında 4, 6 ve 7 inci gruptaki alkaloidleri kendi grupları içinde yükselen usule göre ayırmaktadır. Aynı çözücü sistemi no. XIII ile kombine edildiği takdirde (iki boyutlu) 1. ve 2. gruptakileri, no. IV ile kombine edildiğinde ise 3. gruptakileri kendi grupları içinde ayırmaktadır.

3.üncü gruptakiler N KOH ile hazırlanmış silika jel G tabakasında n-butanol-su (1:1) in organik fazı ile, 5 inci gruptakiler ise silikal jel G de benzen-aseton-su-% 10 luk amonyak (4:6:1:0.3) ile yükselen usule göre ayrılabilir.

Yukarıda bildirilen sonuçlara dayanarak toksikolojik analizlerde bir alkaloidin veya baz tesirli organik azot bileşiğinin tanınması için şöyle bir usul teklif edilebilir: Önce Bamford (34) şemasına göre numunenin hangi gruba ait olduğu tesbit edilir, sonra o grup için uygun olan tecrübe şartlarında 2 veya 3 çözücü sistemi ile kromatografik tetkikler yapılır.

Bu usul bilhassa numunede aynı gruptan 2 veya daha fazla maddenin yan yana bulunduğu hallerde klâsik usule üstünlük gösterir, zira bunları ince tabaka kromatografisiyle birbirinden ayırmak mümkün olmaktadır.

#### DENEL KISIM

##### A. Malzeme ve Teçhizat

a) *Alkaloidler ve baz tesirli diğer maddeler:* Bu çalışmada kullanılan alkaloidler : Merck, British Drug Houses, C.H. Boehringer, Farbwerke Höchst, Fluka ve Knoll firmalarının ürünleridir. Narkotikler ise Toprak Mahsulleri Ofisi Müdürlüğünden (İstanbul) temin edilmiştir.

b) *Adsorban:* Silika jel G (Merck No. 7731), aluminyum oksid G (Merck No. 1090)

c) *Çözücüler:* B kısmında bildirilen çözücü karışımlarını hazırlamakta kullanılan çözücülerin bir kısmı «kromatografi için», diğerleri ise saf etiketini taşıyan maddelerdir.

d) *Revelatörler:* d<sub>1</sub> - Genel revelatörler:

1 — Dragendorff miyarı Jatzkewitz (7) e göre,

2 — İyodoplatinat Munier (7) e göre,

3 — Sülfürik asid çözeltisi : 75 ml distile suya 25 ml derişik sülfürik asid ilâve edilir.

4 — Serik sülfat çözeltisi : 10 g serik sülfatı 50 ml derişik sülfürik asidle çözüp karışımı distile suyla 500 ml ye tamamlamak suretiyle hazırlanır.

d<sub>2</sub> : Özel revelatörler : 1 - Molibdofosforik asid çözeltisi (kafein için) : Literatürdeki (35) miyarın bileşimi değiştirilerek şöyle hazırlandı : Glasiyal asetik asidin sudaki % 3 lük çözeltisininin 100 ml sinde 1.5 g molibdofosforik asid çözüldü, 2 - Bromkresol yeşili (efedrin için) : 0.5 g bromkresol yeşili 100 ml alkolde çözüldü.

e) *Kromatografi kapları:* Cam kapaklı ağız kısmı zımparalanmış boyutları 22 × 10 × 21 cm olan cam kaplar.

##### B. Kromatografi Tekniği

1 — *Adsorban tabakaların hazırlanması:*

a<sub>1</sub>) Silika jel G ve aluminyum oksid G: 35 g adsorban ile 70 ml distile sudan hazırlanan karışımdan 0.25 mm kalınlığında ve

20×20 eb'adında 5 levha hazırlandı. Levhalar önce havada, sonra etüvde 110° C de 1/2 saat kurutuldu ve özel kurutma dolabında saklandı.

a<sub>2</sub>) Potasyum hidroksid ilâveli silika jel G: Bir öncekinden farkı su yerine aynı miktar N KOH çözeltisi kullanılmasıdır.

2 — *Madde çözeltisinin hazırlanması*: Piyasadan serbest bazları halinde temin edilemeyen maddelerden bir kısmı serbest bazları haline geçirildikten sonra, aşağıda bildirilenleri ise doğrudan doğruya kullanıldı: Narsein, apomorfın, etilmorfin, dinidroksikodeinon, lobelin, kotarnin, prokain, amilokain, emetin ve kokain'in hidroklorürleri, arekolinin hidrobromürü, pilokarpinin nitratı, meskalinin sülfatı.

Narkotin, hidrastin, sitizin, piperin, delfinin, morfin, dihidromorfinon, dihidroksikodeinon, papaverin, atropin, hyosiyamin ve kafein'in kloroformdaki; nikotin, dihidroksikodeinon hidroklorür ile pilokarpin nitratın sudaki, diğerlerinin ise etanoldeki %0.5 lik çözeltisi kullanıldı. Işık tesiriyle bozulan maddelerin çözeltileri ışık almayacak şekilde saklandı.

3 — *Maddelerin ince tabakaya tatbiki*: Maddeler ince tabakanın alt kenarından 3 cm uzaklıktaki bir hat üzerinde bulunan ve birbirinden eşit uzaklıkta olan noktalara %0.5 lik çözeltilerinden umumiyetle 50 µg (10 µl) olarak tatbik edildi. Aynı hat üzerine ve levhanın orta yerine ise o gruptaki maddelerin her birinin çözeltilerinden 10 ar µl kondu. Aşağıda gösterilen maddelerin bu konsantrasyonda teşhisi zor olduğundan bunların çözeltilerinden 20 şer µl tatbik edildi: Efedrin, piperin, kafein, benzokain, arekolin hidrobromür, narsein hidroklorür, prokain hidroklorür, tetrakain hidroklorür, meskalin sülfat.

#### 4 — Çözücü sistemleri :

##### a) Bilinen karışımlar :

- I — Kloroform - dietilamin (9:1) (1)
- II — Kloroform - aseton - dietilamin (50:40:10) (1)
- III — Benzen - etilasetat - dietilamin (70:20:10) (1)
- IV — Benzen - kloroform - dietilamin (20:75:5) (36)
- V — Benzen - aseton - eter - %25 lik amonyak (4:6:1:0.3) (37)
- VI — Butanol - etanol - derişik amonyak - su (90:10:1:97) (38)

- VII — Butanol - asetik asid - su (100:4:24) (38)
- VIII — Butanol - formik asid - su (12:1:7) (39)
- IX — Butanol - su - sitrik asid (50:50:1) (40)
- X — Dikloroetan - asetik asid - su (20:8:2) (39)
- XI — Sikloheksan - sikloheksanol - heksan (1:1:1) % 5 dietilamin ilâveli (41)
- b) Yeni denenen karışımlar :
- I<sub>a</sub> — Kloroform - dietilamin (7:3)
- II<sub>a</sub> — Kloroform - aseton - dietilamin (70:20:10)
- II<sub>b</sub> — Kloroform - aseton - dietilamin (40:40:20)
- III<sub>a</sub> — Benzen - etilasetat - dietilamin (20:70:10)
- III<sub>b</sub> — Benzen - etilasetat - dietilamin (40:50:10)
- III<sub>c</sub> — Benzen - etilasetat - dietilamin (80:10:10)
- III<sub>d</sub> — Benzen - etilasetat - dietilamin (80:15:5)
- V<sub>a</sub> — Benzen - aseton - eter - % 5 lik amonyak (4:6:1:0:3)
- VIII<sub>a</sub> — Butanol - formik asid - su (8:1:7)
- VIII<sub>b</sub> — Butanol - formik asid - su (4:1:7)
- IX<sub>a</sub> — Butanol - su - sitrik asid (100:100:0.1)
- X<sub>a</sub> — Dikloroetan - asetik asid - su (10:8:2)
- X<sub>b</sub> — Dikloroetan - asetik asid - su (8:8:2)
- XI<sub>a</sub> — Sikloheksan - sikloheksanol - petrol eteri (60°-80°) (1:1:1) % 5 dietilamin ilâveli.
- XII — Benzen - dietilamin (9:1)
- XIII — Sikloheksan - sikloheksanol - heksan (1:1:1)
- XIV — Butanol - etilasetat - su (9:1: doyuncaya kadar) (\*\*)

##### 5 — Developman (sürükleme)

a) Yükselen usul: Kromatografi levhası, çözücü karışımı ile 1 saat müddetle ekilibrasyona terk edilmiş olan kromatografi kabına 60 dereceye meyil alacak şekilde yerleştirildi, kabin üstü zımparalanmış cam kapakla kapatıldı. Çözücü sistemi oda suhnetinde 10 - 13 cm yükselince levha kaptan çıkarıldı ve açık havada kurutuldu.

b) İki boyutlu kromatografi: Madde çözeltisi, veya karışım halinde muhtelif maddelerin çözeltileri kromatografi levhasının bir köşesine ve iki kenardan 3 cm mesafede bir yere tatbik edilip havada kurutulduktan sonra levha, çözücü karışımıyla 1 saat ekilibre

\*\* N KOH ile hazırlanan silika jel G tabakasında.



edilmiş kromatografi kabına 60 derecelik meyil alacak şekilde yerleştirildi. Kabin ağzı kapatıldıktan sonra çözücü 10-13 cm yükselineye kadar beklendi. Müteakiben levha çıkarıldı, çözücü sınırı işaretlendi, açık havada bir müddet bekletilerek çözücünün buharlaşması sağlandı, sonra levha 90 derece çevrilerek aynı şekilde ikinci çözücü sistemi ile kromatografiye edildi, çözücü sınırı bir önceki kromatografideki mesafeye gelince levha kaptan çıkarıldı ve aynı şekilde işaretlendi.

6 — *Maddelerin kromatogramda meydana çıkarılması* : Bu maksatla levha, kromatografiye edildikten sonra, U V (366 nm) lâmba altında tetkik edilerek fluoresans gösterenlerin yerleri tespit edildi, ondan sonra levhaya Dragendorff veya iodoplatinat çözeltisi püskürtüldü. Bu çalışmada kullanılan alkaloidler ve baz tesirli organik bileşiklerden kafein ve efedrini bu miyarlarla tatminkâr bir şekilde meydana çıkarmak mümkün olmadığından, bunlardan birincisi molibdofosforik asidin % 3 lük asetik asiddeki çözeltisi, ikincisi ise bromokrezol yeşilinin etanoldeki çözeltisi püskürtülmek suretiyle meydana çıkarılmıştır. Bilhassa silika jel G tabakaları üzerindeki iki boyutlu kromatogramlarda narseni Dragendorff ve iodoplatinat miyarlarıyla bariz bir şekilde meydana çıkarmak mümkün olmadığından, bu madde için sülfürik asid veya serik sülfat miyarlarından biri kullanıldı ve şu şekilde çalışıldı : Kromatografi sona erdikten sonra levha etüvde 100°C de yarım saat bekletilmek suretiyle çözücüler bertaraf edildi, sonra aşağıdaki iki teknikten birine göre çalışıldı :

a) *Miyar* : Sülfürik asid çözeltisi (kısım A-3 c<sub>1</sub>). İnce tabakaya miyar püskürtüldü ve etüvde 150° C de yarım saat bekletildi. Maddeler bej zemin üzerinde kahverengi lekeler halinde meydana çıktı.

b) *Miyar* : Serik sülfat çözeltisi (kısım A-3 c<sub>1</sub>). İnce tabakaya miyar püskürtüldü, havada kurutulduktan sonra bek aleviyle yakıldığında bej zemin üzerinde kırmızı - kahverengi lekeler teşekkül etti. Bu kısımda bildirilen revelatörlerin bileşimleri A-3 c kısmında gösterilmiştir.

7 — *İki boyutlu kromatogramda lekelerin hangi maddelere tekabül ettiğinin tesbiti* :

Muayyen bir gruptaki maddeler karışımının iki boyutlu kromatografisinde husule gelen lekelerden hangilerinin hangi maddelere

tekabül ettiğini tesbit etmek için aynı grupta bulunan maddeler ikili veya üçlü karışımları halinde levhanın bir köşesine tatbik edildi ve aynı şartlarda iki boyutlu kromatografi yapıldı. Misal olarak 1. gruptaki maddelere ait olan kromatogram 1 deki lekelerin hangi maddelere tekabül ettiğini bulmak için hazırlanan ve ayrı ayrı olarak iki boyutlu kromatografi tekniği ile tetkik edilen ikili ve üçlü madde karışımlarını gösterelim : Narkotin - piperin, narkotin - hidrastin, hidrastin - delfinin, narkotin - delfinin, delfinin - kolşisin, kolşisin - sitizin, delfinin - narsein, narkotin - narsein, narkotin - hidrastin - piperin, delfinin - hidrastin - sitizin, delfinin - kolşisin - narsein, kolşisin - narsein - piperin.

Diğer gruplarda maddelerin yerleri de yukarıda izah edilen şekle benzer bir tarzda tespit edildi, maddeler kromatogramlarda UV ve iodoplatinat miyarı yardımıyla meydana çıkarıldı.

#### ÖZET

Toksikolojik analizlerde, Bamford (34) un kitabında bildirilen usule göre 7 gruba ayrılan alkaloidlerin ve baz tesirli organik azot bileşiklerinin kendi grupları içinde birbirinden ayrılmasında ince tabaka kromatografisinden faydalanılması hususu incelendi. Bu mak-satla 45 alkaloidi ve baz tesirli organik azot bileşimini (7 grup halinde) silika jel G tabakasında literatürde bildirilen 11 çözücü sistemiyle (No. I-XI, denel kısım B-4) ve ayrıca kendi tertiplediğimiz 17 çözücü sistemi (No. I<sub>a</sub> - XIV) ile yükselen usule göre kromatografiye ettik. Ayrıca muhtelif gruplarda bazı çözücü sistemleriyle alüminyum oksid G, emprenyesiz veya formamidle emprenyeli sellüloz MN 300 ve MN 300 G tabakalarında yükselen usule göre kromatografi, bundan başka silika jel G tabakalarında multiple kromatografi ve iki boyutlu kromatografi tekniği denendi.

3 - 7. Gruptakilerin silika jel G tabakalarında çalışarak yükselen usule göre, 1. ve 2. dekilerin ise aynı tabakada ancak iki boyutlu kromatografi ile ayrılabilceği tespit edildi. Tetkik edilen maddeler, grupları ve bu maddelerin kendi grupları içinde birbirinden ayrılmasında kullanılacak usuller bu yazının ilgili yerlerinde bildirilmiştir.

#### SUMMARY

According to a scheme given by Bamford (34), the alkaloids and the basic organic nitrogen compounds in toxicological analysis

are divided into seven groups. In the present paper the separation of these compounds within their groups by thin-layer chromatography were studied.

45 alkaloids and basic organic nitrogen compounds as seven separate groups were applied on silica gel G plates, 11 known (experimental part B-, No. 1-XI) and 17 new (No. I<sub>a</sub>-XIV) solvent systems were used as developing systems.

In addition to silica gel G, aluminium oxide G, cellulose MN 300 and MN 300 G plates with and without formamide impregnation were used. With the silica gel G plates multiple and two dimensional chromatographic techniques were also used.

The alkaloids belonging to the groups 3-7 were separated by using silica gel G plates in one dimensional ascending technique, whereas the ones in the group of 1 and 2 were only separated by two dimensional method on the same plates.

The compounds which were studied, their groups, and the methods which were used in the separation of these compounds within their groups, are given in the appropriate parts of this paper.

## LİTERATÜR

1. Waldi, D., Schnackerz, K. ve Munter, F., *J. Chromatog.*, **6**, 61 (1961) - Stahl, E., *Dünnschicht-Chromatographie*, 288, Springer Verlag, Berlin 1962.
2. Machata, G., *Mikrochim. Acta*, **1**, 79 (1960) - Ref. *Anal. Abstr.*, **7**, 3976 (1960).
3. Sunshine, I., *Amer. J. Clin. Path.*, **40**, 576 (1963) - Ref. *Anal. Abstr.*, **11**, 3239 (1964).
4. El Gendi, S., Kisser, W. ve Machata, G., *Microchim. Ichnoanalyt. Acta*, **1**, 120 (1965) - Ref. *Anal. Abstr.*, **13**, 2633 (1966).
5. Turner, L. K., *J. Forens. Sci. Soc.*, **5**, 94 (1965) - Ref. *Anal. Abstr.*, **13**, 4400 (1966).
6. Schwede, P., *Anal. Chem.*, **39**, 1019 (1967).
7. Stahl, E., *Dünnschicht-Chromatographie*, 2. Auflage, 405, Springer Verlag, Berlin 1967.
8. Comer, J. P., Comer, I., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 413 (1967).
9. Güven, K. C., *Eczacılık Bülteni*, **6**, 117 (1964).
10. Güven, K. C., Altinkurt, T., *ibid.*, **7**, 121 (1965).
11. Güven, K. C., Hincal, A., *ibid.*, **8**, 202 (1966).
12. Sarsunova, M., Tölgyessi, J. ve Hradil, M., *Pharmazie*, **19**, 336 (1964).
13. Breinlich, J., *Pharm. Ztg.*, **110**, 579 (1965).
14. Emmerson, J. L., Anderson, R. C., *J. Chromatog.*, **17**, 495 (1965).
15. Kaess, A., Mathis, C., *Ann. Pharm. Franc.*, **23**, 739 (1965).
16. Kutlu, H., *Istanbul Ecz. Fak. Mec.*, **1**, 128 (1965).
17. Li, C., *Acta. Chim. Sin.*, **31**, 518 (1965) - Ref. *Anal. Abstr.*, **14**, 2191 (1967).
18. Mutschler, E., Rochelmeyer, H., *Deut. Apoth.-Ztg.*, **105**, 1551 (1965).
19. Sha, S. Y., Chang, Y. C., *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **12**, 754 (1965) - Ref. *C. A.*, **64**, 14026 c (1966).
20. Szasz, G., Szasz-Zacsco, M. ve Polankay, V., *Acta Pharm. Hung.*, **35**, 207 (1965) - Ref. *C. A.*, **63**, 14637 f (1965).
21. Winefoedner, J. D., Moye, H. A., *Analytica Chim. Acta*, **32**, 278 (1965) - Ref. *Anal. Abstr.*, **13**, 3765 (1965).

22. Yuang-Lung Chu, Chih-Chen Lu ve Jen-Hung Chu, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **12**, 381 (1965) - Ref. C. A., **64**, 7966 h (1966).
23. Büchi, J., Fresen, J. A., *Pharm. Acta Helv.*, **41**, 551 (1966).
24. Menn, J. J., Mc Bain, J. B., *Nature*, **209**, 1351 (1966).
25. Paris, R. R., Faugeras, G., *Ann. Pharm. Franc.*, **24**, 615 (1966).
26. Paris, R. R., Sarsunova, M. ve Semosky, M., *ibid.*, **25**, 177 (1967).
27. Pfeifer, S., *J. Chromatog.*, **24**, 364 (1966).
28. Rink, M., Gehl, A., *ibid.*, **21**, 143 (1966).
29. Wartman-Hafner, F., *Pharm. Acta Helv.*, **41**, 406 (1966).
30. Adamski, R., Lutomski, J. ve Wisniewski, J., *Deut. Apoth.-Ztg.*, **107**, 185 (1967).
31. Ergenç, N., *Istanbul Ecz. Fak. Mec.*, **3**, 13 (1967).
32. Haywood, P. E., Horner, M. V. ve Rylance, H. J., *Analyst*, **92**, 711 (1967).
33. Genest, K., Belec, G., *Can. J. Pharm. Sci.*, **2**, 44 (1967) - Ref. *Anal. Chem.*, **40**, 494 R (1968).
34. Bamford, F., Stewart, C. P., *Poisons, Their Isolation and Identification*, 3. edition, J. et. A. Churchill Ltd., London 1951.
35. Lundquist, F., *Methods of Forensic Science*, vol. I, 43, Interscience Publishers New York 1962.
36. Paris, R. R., Paris, M., *Bull. Soc. Chim. France*, 1597 (1963).
37. Zarnack, J., Pfeifer, S., *Pharmazie*, **19**, 216 (1964).
38. Munier, R., Macheboeuf, M., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **31**, 1144 (1969) - Ref. Stewart, C. P., Stollman, A., *Toxicology, Mechanisms and Analytical Methods*, vol. II, 570 ve 572, Academic Press, New York 1961.
39. Vidic, E., *Arzneimittel-Forsch.*, **5**, 291 (1955).
40. Curry, A. S., Powell, H., *Nature*, **173**, 1143 (1954).
41. Ramaut, J. L., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **72**, 406 (1963) - Ref. *Anal. Abstr.*, **11**, 2287 (1964).

(Redaksiyona verildiği tarih : 30 Nisan 1969)