

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO DOMÍNIO DO TEMPO COMO FERRAMENTA PARA O MONITORAMENTO EM TEMPO REAL DE REAÇÕES QUÍMICAS

Data de aceite: 02/05/2024

Elton Jorge da Rocha Rodrigues

Laboratório de Serviços em Relaxometria,
Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-9348-3520>

Roberto Pinto Cucinelli Neto

Laboratório de Serviços em Relaxometria,
Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2741-023X>

RESUMO: A ressonância magnética nuclear no domínio do tempo, também chamada de relaxometria, é uma técnica espectroscópica não-destrutiva e rápida de obtenção de informações relevantes de sistemas estáticos ou dinâmicos, como aqueles representados por reações químicas diversas. Os parâmetros obtidos pela técnica, principalmente os tempos de relaxação longitudinal (T_1) e o tempo de relaxação transversal (T_2), se correlacionam com diversas características morfológicas e físico-químicas de amostras, como cristalinidade, presença e estado de fases líquidas em matrizes porosas, extensão de

uma reação química, entre outros. Essas capacidades tornam a relaxometria uma excelente sonda para investigação de uma ampla gama de sistemas, tanto na indústria quanto no ambiente laboratorial de pesquisa. Este trabalho apresenta um panorama dos princípios físicos da técnica, uma nova sequência de pulsos desenvolvida pelos autores, e explora suas aplicações em diversos sistemas estáticos e dinâmicos.

PALAVRAS-CHAVE: Relaxometria; Ressonância Magnética Nuclear no Domínio do Tempo; SAFF; Monitoramento de reação em tempo real

TIME-DOMAIN NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AS A TOOL FOR THE REAL-TIME MONITORING OF CHEMICAL REACTIONS

ABSTRACT: Time-domain nuclear magnetic resonance, also known as relaxometry, is a non-destructive and rapid spectroscopic technique for obtaining relevant information from static or dynamic systems, such as those represented by various chemical reactions. The parameters obtained by this technique, particularly the longitudinal relaxation times (T_1) and transverse relaxation time (T_2), correlate with various morphological and

physicochemical characteristics of samples, including crystallinity, the presence and state of liquid phases in porous matrices, and the extent of chemical reactions, among others. These capabilities make relaxometry an excellent probe for investigating a wide range of systems, both in the industry and in research laboratory environments. This work provides an overview of the physical principles of the technique, introduces a new pulse sequence developed by the authors, and explores its applications in various static and dynamic systems.

KEYWORDS: Relaxometry; Time-Domain Nuclear Magnetic Resonance; SAFF; Real-time reaction monitoring

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica aplicada ao estudo de inúmeros compostos químicos, sejam inorgânicos ou orgânicos. Diversos núcleos podem ser estudados, sendo o hidrogênio e o carbono os mais explorados. Elucidações sobre a estrutura química e relaxação nuclear são realizadas nas mais diferentes áreas de pesquisa com o auxílio desta ferramenta.

Os núcleos de massa e/ou número atômico ímpar apresentam uma propriedade conhecida como spin, onde se comportam como se estivessem girando, e, para estes casos, o número de estados de spins permitidos é quantizado e determinado por seu número quântico de spin nuclear I . Logo, cada nuclear irá apresentar $2I+1$ estados de spin permitidos com valores inteiros entre $+I$ e $-I$. Para o hidrogênio que possui $I=1/2$, haverá dois estados de spins permitidos em seu núcleo: $+1/2$ e $-1/2$.

Portanto, quando submetidos a uma força magnética externa (B_0) os spins, assim como minúsculos ímãs, se alinham a este campo, de forma que aqueles com $\mu=+1/2$ se alinham a favor de B_0 , e apresentam menor energia, e os demais com $\mu=-1/2$ alinham-se na direção oposta a B_0 em um estado de maior energia.

A energia magnética de um núcleo é o produto entre seu momento magnético e a força do campo aplicada (LEVITT, 2008):

$$E_{mag} = -\mu \cdot B_0$$

O fenômeno de ressonância magnética nuclear ocorre a partir do momento em que os núcleos alinhados a B_0 tem a direção de seus spins alterada ao absorverem uma determinada quantidade de energia, que pode ser quantizada pela variação de energia entre os estados de spins possíveis. Para núcleos com $I=1/2$, a equação será (LEVITT, 2008):

$$E_{absorvida} = E_{-1/2} - E_{1/2} = h\nu$$

onde h é a constante de Planck ($6,62 \times 10^{-34}$ J/s) e ν é a frequência da radiação emitida. A diferença ou variação de energia entre os dois estados de spins é diretamente proporcional à força do campo magnético.

Em um experimento simples de RMN, onde um núcleo com momento magnético $\frac{1}{2}$ é submetido a um campo magnético externo B_0 , os spins nucleares se distribuem entre aqueles alinhados no sentido do vetor B_0 ou na direção oposta, de acordo com a razão de Boltzmann, de forma que o excesso populacional pode ser representado por um conjunto de spins distribuídos aleatoriamente formando um cone que precessa em torno do eixo Z em um sistema cartesiano em três dimensões.

Estes spins, representados por vetores, resultam em um vetor somatório ou vetor de magnetização (M_z) ao longo do eixo Z. A magnitude de M_z durante o equilíbrio (sem emissão de RF) é simbolizada por M_0 . Neste estágio não há nenhuma fonte de energia para excitar estes spins e transferi-los para o plano XY (ou plano transversal), ou seja, a magnetização neste plano, M_{xy} , é nula.

A partir do instante em que um pulso de RF com a mesma frequência da frequência de Larmor irradia os núcleos atômicos, a partir de um campo magnético oscilante B_1 perpendicular a B_0 , o vetor magnetização M_z é submetido a um torque que se desloca em direção ao plano XY. O ângulo θ através do qual o vetor se desloca, que depende da duração (t_p) e da força (amplitude) do pulso, determina a magnitude M_{xy} e é obtido em graus pela equação de Claridge (1999):

$$\theta = 360 \frac{\gamma}{2\pi} B_1 t_p$$

Portanto, existem dois principais processos de relaxação, um longitudinal (spin-rede) e um transversal (spin-spin) que ocorrem ao mesmo tempo após um pulso de RF. Ambos seguem uma cinética de relaxação conhecida por tempo de relaxação.

Na relaxação spin-rede, os spins perdem sua energia ao transferi-la para as vizinhanças (rede) sob a forma de energia térmica, que aquece essas vizinhanças. A velocidade deste processo é regida pelo tempo de relaxação spin-rede ou T_1 e seu inverso, $1/T_1$ é a taxa de relaxação longitudinal.

Na relaxação spin-spin não há alteração na energia do sistema e, durante a relaxação no plano XY ocorre a perda de coerência de fase pela troca de energia entre os spins, sendo descrito como um processo entrópico. Quando as fases dos spins em precessão se tornam aleatórias a entropia aumenta, sendo um processo que ocorre apenas entre núcleos de um mesmo elemento. O tempo de relaxação transversal T_2 é a velocidade com que este processo acontece e $1/T_2$ é a taxa de relaxação transversal.

Esquemáticamente, um equipamento de RMN e os processos de relaxação envolvidos durante a excitação e a relaxação podem ser ilustrados de acordo com a Figura 1.

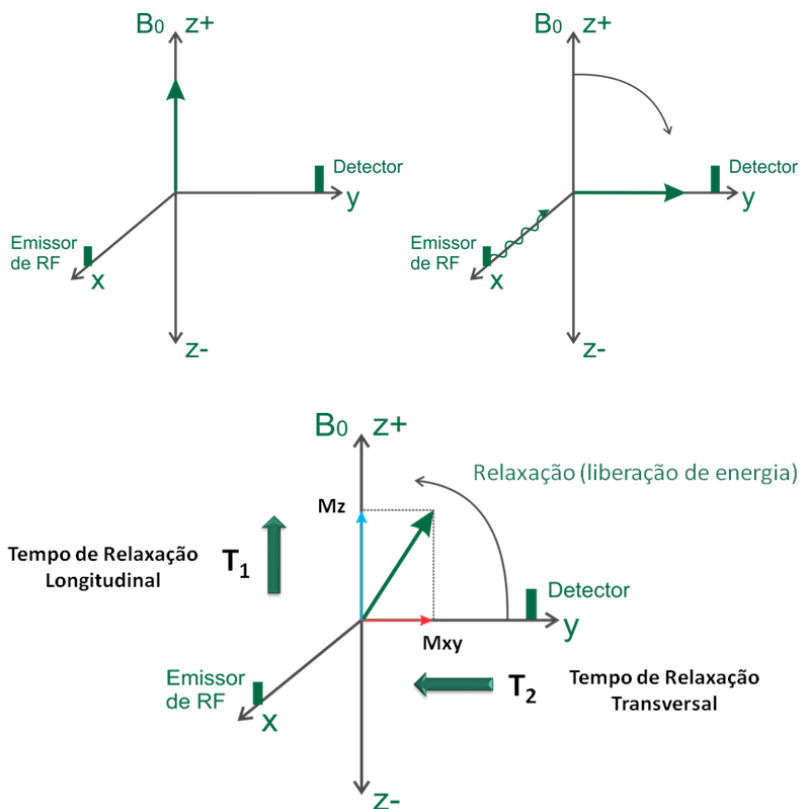


Figura 1 - Representação vetorial dos processos de relaxação longitudinal e transversal que ocorrem durante uma análise de RMN

Fonte: Elaborado pelos autores.

A ressonância magnética nuclear no domínio do tempo (RMN-DT) é a nomenclatura aplicada aos procedimentos relacionados à obtenção dos tempos de relaxação, também conhecida por relaxometria. Embora os equipamentos de alto campo magnético também possam realizar tais medidas, os processos de relaxação não necessitam de um campo muito potente para serem detectados. Por esta razão existem modelos de RMN de bancada com magnetos da ordem de 0,04 a 1,4 T que não necessitam de aparelhagens sofisticadas e líquidos criogênicos.

SEQUÊNCIAS DE PULSOS RÁPIDAS PARA DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE RELAXAÇÃO LONGITUDINAL (T_1)

As sequências de pulsos para rápida determinação do tempo de relaxação longitudinal, T_1 , reúnem uma extensa linha de pesquisa com o objetivo de reduzir o tempo de aquisição em espectrômetros de ressonância magnética nuclear (CHOW *et al.*, 2014; DE VASCONCELLOS AZEREDO; ENGELSBERG; COLNAGO, 2001; TODT *et al.*, 2006; VARELA *et al.*, 2011). Tais métodos são úteis, principalmente, no estudo de materiais com elevados valores de T_1 , como água e compostos orgânicos. Além disso, análises rápidas de relaxação spin-rede são de grande importância em estudos de monitoramentos em tempo real de reações químicas (RODRIGUES; SEBASTIÃO; TAVARES, 2017) ou processos físico-químicos promovidos pela variação de temperatura (PATEL; HSU, 2018).

Atualmente as sequências de rápida determinação de T_1 podem ser classificadas em três grandes grupos: *preparation-recovery*, *steady-state*, e *magnetization-conserving* (SEZGINER *et al.*, 1991).

No primeiro grupo encontram-se as técnicas tradicionais de inversão-recuperação (IR) ($\pi - \tau - \pi/2 - 5T_1$) (VOLD *et al.*, 1968) e saturação-recuperação [$(\pi/2 - \tau)_n - \pi/2 - 5T_1$] (GARWIN; REICH, 1959; MARKLEY; HORSLEY; KLEIN, 1971), bem como suas versões modificadas (NETO; DA ROCHA RODRIGUES; TAVARES, 2018; WANG *et al.*, 2017), além dos métodos baseados na sequência de Carr-Purcell (DUAN *et al.*, 2017). O tempo de análise, que pode variar de minutos a horas, é seu principal fator limitante.

A família *steady-state* ou saturação progressiva [$(\theta - \tau)_n$] reúne as sequências que utilizam trens de pulsos de radiofrequência (RF) com $\theta \leq \pi/2$ simetricamente espaçados que promovem perturbações dinamicamente balanceadas durante o retorno do vetor magnetização M_z ao estado de equilíbrio (CARR, 1958). Isto permite a aquisição da relaxação em poucos segundos, principalmente por não depender do tempo de reciclo de $5T_1$ entre cada escaneamento. Entretanto, a relação entre o ângulo de rotação e o tempo entre os pulsos influenciam diretamente a razão entre as magnetizações inicial e de equilíbrio da curva de relaxação, além do valor de T_1 obtido, sendo frequentemente necessários alguns ajustes matemáticos (HOMER; BEEVERS, 1985; PUCKERIDGE; PAGÈS; KUCHEL, 2012).

As técnicas de *magnetization-conserving* são também conhecidas como sequências de pulso *z-restoring* ou *triplet* $\{\pi - \tau_1 - [(\pi/2)_x - \tau_1 - \pi_y - \tau_1 - (\pi/2)_x - \tau_2]_n\}$ (DINESH; ROGERS; VICKERS, 1972; KURLAND; PARRISH, 1975; STREEVER; CARR, 1961) e utilizam pulsos $(\pi/2)_x$ e $(\pi/2)_{-x}$, rotacionando a vetor magnetização ao plano transversal para a formação do eco, e, em seguida, retornando a magnetização na direção longitudinal. Embora sejam tão rápidas quanto as sequências de *steady-state*, estas sequências necessitam de elevados ciclos de aquisição para a obtenção de uma razão sinal/ruído (SNR) satisfatória, não sendo muito eficazes para amostras sólidas (EDZES, 1975).

SEQUÊNCIA DE PULSOS SMALL-ANGLE FLIP-FLOP PULSE SEQUENCE (SAFF)

A Figura 2 apresenta a sequência proposta, que utiliza os fundamentos de *steady-state* e *magnetization-conserving* com ângulos menores do que $\pi/2$, propostos por Look e Locker (nomeada por nós de LL) (LOOK; LOCKER, 1969), com o emprego de pulsos alternados nas direções x e $-x$ oriundos da sequência FFS (DEMCO; SIMPLACEANU; URSU, 1974).

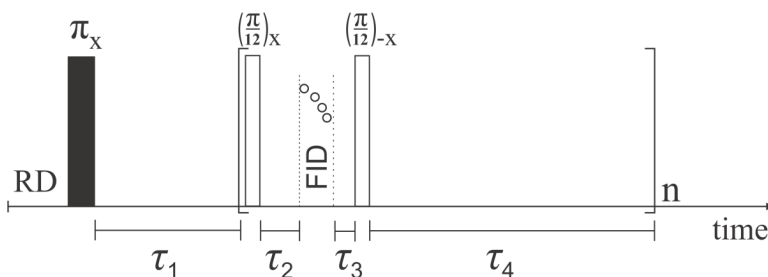


Figura 2. Sequência de pulsos *Small-Angle Flip-Flop*. O intervalo τ_1 é o primeiro tempo de recuperação, τ_2 é o tempo de evolução para aquisição do eco, τ_3 é o tempo de pós-aquisição e τ_4 é o incremento de tempo durante a recuperação do vetor M_z . O número de pontos ou medidas de M_z é controlado por n e RD é o *recycle delay*.

A principal diferença entre a SAFF e as sequências de *steady-state* é a assimetria no intervalo de tempo entre os pulsos que compõem o trem de ecos, também utilizado na FFS. Além disso, na SAFF são aplicados pulsos com rotação em $\pi/12$ ao longo do trem de pulsos. Embora isto implique em uma redução na intensidade do sinal, ângulos pequenos são vantajosos (KAPTEIN; DIJKSTRA; TARR, 1976).

Uma limitação em sequências de trem de pulsos como a de Look e Locker é a necessidade de a amostra possuir T_2 superior ao produto entre o tempo morto da bobina do espectrômetro e o número de pulsos aplicados, não sendo adequada para materiais sólidos que possuam este tempo da ordem de poucos microssegundos. Outra questão não menos importante deve-se ao surgimento de distorções periódicas não lineares em amostras com $T_2 \ll T_1$ causadas por relaxações incompletas que são promovidas por imperfeições nos pulsos (MOMOT *et al.*, 2000). Estes problemas fazem com que o valor de T_1 aparente obtido (T_{app}) sofra um desvio em relação ao valor real de acordo com a equação (MASTIKHIN, 2005):

$$\frac{1}{T_{app}} = \frac{1}{T_1} - \frac{\ln(\cos \cos \theta)}{T_R}$$

Logo, para $\theta < \pi/2$, T_{app} é inversamente proporcional à rotação do pulso de RF. Similar observação foi realizada por Guthausen *et al.* (GUTHAUSEN *et al.*, 1998). Uma possibilidade para minimizar este desvio é a inserção de pulsos curtos de fase alternada (GUPTA *et al.*, 1979; MEHRING, 2012), que também permitem a aquisição do eco de materiais com T_2 de poucos microssegundos. Tal metodologia é oriunda das sequências

conhecidas como *doublets* que fazem o uso de pulsos em $\pi/2$ com fase alternada para projetar o vetor magnetização no plano transversal e retorná-lo rapidamente ao eixo longitudinal antes que os spins iniciem a perda de coerência, sendo aplicável em situações onde T_{2^*} é maior do que a duração do pulso (SEZGINER *et al.*, 1991).

Na SAFF, que utiliza $\theta = 15^\circ$, este processo ocorre seis vezes mais rápido do que na FFS ($\theta = 90^\circ$), permitindo a aquisição da relaxação spin-rede em sistemas onde a perda de coerência no plano transversal é de poucos microssegundos.

A rotação do pulso de radiofrequência em $\pi/12$ foi configurada para que a SAFF pudesse ser capaz de analisar tanto amostras sólidas e rígidas quanto sistemas líquidos. Rotações abaixo desse valor comprometem demasiadamente a SNR (MORAES; MONARETTO; COLNAGO, 2016), principalmente em sólidos com T_2 e T_{2^*} de poucos microssegundos. Em contrapartida, ângulos maiores, próximo ou igual a $\pi/2$ limitam o universo de amostras que podem ser corretamente analisadas, excluindo materiais como polímeros e argilas.

A Figura 3 apresenta uma comparação entre as curvas de relaxação longitudinais obtidas por SAFF e LL ($\theta = \pi/12$) para a água destilada com condições experimentais idênticas. A ausência da alternância de fases na sequência LL exige um tempo de recuperação ($T_R = \tau_4$) superior a dez vezes em relação à SAFF para a medição correta do valor de T_1 da água, devido às limitações discutidas anteriormente. De acordo com a Equação 4, para a sequência de LL com $\theta = \pi/12$ e $T_R = 50$ ms, o valor de T_{1app} obtido para a água ($T_1 \approx 3s$) seria aproximadamente 1 s, valor razoavelmente próximo ao obtido experimentalmente. Deve-se observar ainda a perda de resolução do sinal obtido, com maior ruído e perda de simetria entre M_{z^-} e M_{z^+} . Para compensar os efeitos das imperfeições dos pulsos e alcançar o valor correto com a LL, é necessário um valor de $T_R = 600$ ms, reduzindo significativamente a densidade de pontos e a resolução da curva.

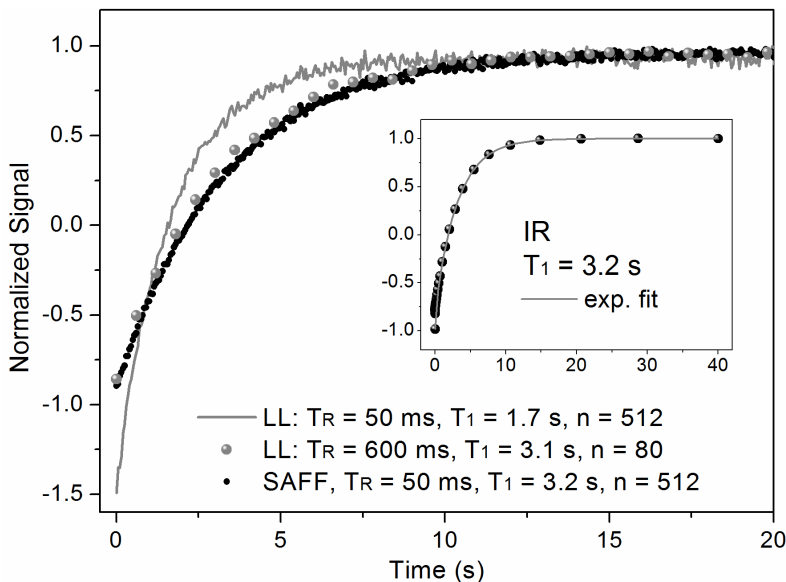


Figura 3. Curvas de relaxação longitudinal obtidas por LL ($\theta = \pi/12$) e SAFF para a água destilada. T_R corresponde a τ_1 para LL e τ_4 para SAFF, respectivamente. Foram utilizados 2 scans com receiver gain (RG) = 8% e RD = 1 s. O gráfico interno é a curva obtida por inversão-recuperação com um ajuste monoexponencial.

Na SAFF os pulsos alternados espaçados por um tempo fixo ($\tau_2 + \tau_3 + \text{FID} \ll 5T_1$) permitem estabelecer um estado de equilíbrio dinâmico entre os processos de excitação e relaxação (GUTHAUSEN *et al.*, 1998). Este fato associado ao uso de pulsos curtos permite o retorno do vetor M_z sem que seja necessário aguardar o período de $5T_1$ entre cada escaneamento (MORAES; MONARETTO; COLNAGO, 2016) de acordo com a equação (WU, 2011):

$$\frac{M_z}{M_0} = \left(\frac{1 - e^{-\frac{RD}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{RD}{T_1}} \cdot \cos \theta} \right)$$

Logo, para sequências que utilizam pulsos de 90° , é necessário que RD seja igual a $5T_1$ para garantir que 99,33% dos spins retornem ao estado fundamental antes de uma nova aquisição. Já para a SAFF, que utiliza pulsos de 15° , uma razão $RD/T_1 = 0,7$ já garante o retorno de 98% do vetor M_z , permitindo tempos de análises muito mais curtos.

MONITORAMENTO DE REAÇÕES QUÍMICAS

O uso das técnicas de estado estacionário em sensores com potenciais aplicações industriais (ANDRADE, COLNAGO, 2012) no ramo alimentício e de energia vem sendo relatado na literatura. A medida rápida de ambas as constantes de relaxação em um único experimento fornece informações a respeito da quantidade de óleo presente em uma semente (COLNAGO *et al.*, 2011; ANDRADE, NETTO, COLNAGO, 2012) e características qualitativas de carnes (CORRÊA, FORATO, COLNAGO, 2009; PEREIRA, COLNAGO, 2012; PEREIRA *et al.*, 2013).

O controle eficiente de uma reação química depende do conhecimento da evolução de fatores como concentração de reagentes e produtos e da própria cinética do processo. Conhecer e prever as mudanças nesses e em outros parâmetros é fundamental na melhoria inteligente das condições reacionais, visando a modelagem de processos mais eficientes, tanto em escala piloto quanto industrial (ALB, REED, 2010; FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010).

As técnicas espectroscópicas e cromatográficas são comumente aplicadas no acompanhamento de uma reação química, para verificação de sua extensão, cinética, e quantidade de produtos formados (SKILTON *et al.*, 2013; DENG *et al.*, 2014). Tradicionalmente, as análises são efetuadas sobre alíquotas retiradas do reator, que são diluídas ou manipuladas de acordo com o método de caracterização (REED, 2004). Contudo, a retirada de material do meio reacional e seu posterior transporte até onde os equipamentos de caracterização se encontram pode ser inconveniente, perigoso e introduzir erros na medição da propriedade de interesse. Esses fatores comprometem a reprodutibilidade da medida e adicionam dificuldades ao controle da variação na qualidade do produto a cada batelada (FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010). O monitoramento *on-line* de uma determinada reação química apresenta-se como uma solução para os problemas apontados. Essa classe de monitoramento reacional é aquela onde a análise é feita com auxílio de sondas empregadas no próprio reator, sem a necessidade de retirada e transporte de frações dos reagentes, meio reacional ou produtos (COLNAGO, ANDRADE, 2017)

Alguns processos físicos de interesse acadêmico e industrial também podem ser acompanhados em tempo real, com equipamentos de baixo custo e precisão razoável. Silva *et al.* (2013) estabeleceram curvas de solubilidade do ácido adípico e do ibuprofeno empregando análise computadorizada de imagens tomadas por uma câmera digital, comparando os resultados obtidos com aqueles fornecidos por técnicas tradicionais. Os valores são bastante concordantes entre si, estabelecendo a método de caracterização proposto pelos autores como uma alternativa barata e prática às análises tradicionais.

O monitoramento de reações químicas de polimerização também se beneficiou de diversos esforços de grupos de pesquisa, seja na proposição, implantação ou melhoria dos métodos utilizados. Características como viscosidade, composição de copolímeros,

distribuição do tamanho de partículas em polimerizações heterofásicas e distribuição de massa molar podem ser usadas para sondar o desenrolar de uma polimerização e identificar eventuais erros na condução da reação, evitando a produção de polímeros com propriedades indesejáveis e a consequente perda de tempo e matéria-prima (REED, 2004; FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010).

Técnicas de acompanhamento em tempo real de reações de polimerização vêm sendo propostas há algumas décadas. Valendo-se de calorimetria, viscosimetria, cromatografias e técnicas espectroscópicas, numa ampla gama de frequências, os autores obtêm informações a respeito da reação (FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010). Contudo, impedimentos técnicos parecem ter mediado a evolução de um único método de acompanhamento em direção à hegemonia nesse campo. Geralmente, as técnicas viscosimétricas e de espalhamento de luz requerem diluição da massa reacional e pureza da solução resultante. Técnicas calorimétricas, como a calorimetria de varredura diferencial (DSC), precisam ser calibradas adequadamente para levar em consideração os gradientes de temperatura dentro do volume do reator, assim como a dissipação de energia térmica provocada pela agitação dos reagentes (FONSECA, DUBÉ, PENLIDIS, 2009).

Técnicas espectroscópicas, como infravermelho médio (DENG *et al.*, 2014), infravermelho próximo (SANTOS JÚNIOR, 2012), ultravioleta (GIZ *et al.*, 2001) e espalhamento Raman (BRUN *et al.*, 2012) dependem da não deposição de material sobre o sensor para fornecerem resultados confiáveis. Já a RMN tradicional, ou seja, de alto campo magnético, apresenta restrições de infraestrutura, manutenção e operação (COLNAGO *et al.*, 2014). Outras técnicas como atenuação de ultrassom, condutimetria e espectroscopia dielétrica também são relatadas na literatura como métodos de caracterização em tempo real de monitoramento de reações de polimerização (HAUPTMANN, HOPPE, PÜTTMER, 2002; SANTOS *et al.*, 2003; FONSECA, DUBÉ, PENLIDIS, 2009; FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010).

Alguns autores descrevem o desenvolvimento de sistemas de monitoramento que empregam uma série de técnicas absolutas de caracterização, como refratometria, espectroscopia de ultravioleta-visível, espalhamento de luz e viscosimetria para fornecer dados sobre o sistema reacional sem a necessidade de recorrer à modelagem matemática para descrição do sistema reacional (GIZ *et al.*, 2001; REED, 2004; ALB, REED, 2010). Esses sistemas são compostos por reatores de bancada, ligados ao aparato eletrônico de monitoramento, com um sistema de bombeamento e diluição contínuo responsável pela entrega de pequenas alíquotas do meio reacional, previamente diluídas, aos diferentes sensores. Os dados podem ser utilizados da maneira como são retirados do equipamento ou aplicados às equações particulares de cada técnica para extração de mais informações.

A relaxometria, ou ressonância magnética nuclear no domínio do tempo (RMN-DT) constitui uma alternativa interessante às técnicas de monitoramento apresentadas. A aparelhagem é mais robusta e mais barata do que aquela empregada pela RMN tradicional (isto é, no domínio da frequência), não depende da transparência óptica do analito, não é sensível à cor da amostra, não requer diluição prévia da solução analisada e realiza

análise em fluxo. A RMN-DT analisa a amostra em sua totalidade de massa e volume e encerra no mesmo aparelho o potencial de extrair informações diferentes, bastando programar as sequências de pulso corretas. Como não há necessidade de preparo prévio do analito, ao fim da análise ele fica disponível para caracterizações subsequentes, caso seja necessário. Como desvantagens, apresenta sensibilidade às partículas magnéticas dispersas na amostra e frequentemente tem geometria de amostragem restrita (geralmente um cilindro de diâmetro variável). Essa última desvantagem vem sendo contornada com o desenvolvimento de aparelhos de RMN-DT com área sensível aberta, permitindo uma maior flexibilidade na forma e volume da amostra (VARGAS *et al.*, 2010; CABEÇA *et al.*, 2012; COBRA, 2012, HEROLD *et al.*, 2013; COLNAGO *et al.*, 2014).

De maneira geral, o acompanhamento em tempo real de reações químicas é interessante por promover a otimização de parâmetros reacionais que se traduzem em maior eficiência e rendimento do processo. Essas melhorias se transformam em economia de recursos, maior produtividade, maior qualidade dos produtos e a possibilidade de efetuar ajustes durante o curso da reação (GIZ *et al.*, 2001; REED, 2004, ALB, REED, 2010; FRAUENDORFER, WOLF, HERGETH, 2010).

Sistemas baseados em reações químicas de endurecimento em resinas autocuráveis foram analisados por RMN-DT em diversos trabalhos. Nesses sistemas, ocorre uma reação de reticulação química entre um composto contendo, geralmente, um grupo funcional epóxi e um uma diamina, com duração dependente de fatores estequiométricos e termodinâmicos. O processo de cura leva o material de um estado pouco viscoso a um sólido, fazendo variar muito suas constantes de relaxação e, portanto, a resposta obtida pelo espectrômetro.

Dare, Chadwick (1995) estudaram a dinâmica do endurecimento de uma resina epóxi baseada em bisfenol-A funcionalizado com epiclоридrina e amido-poliaminas através do acompanhamento do comportamento do FID da amostra durante a reação de cura, verificando a diminuição da intensidade do sinal conforme a reação prosseguia e o sistema se tornava cada vez mais rígido.

Cocker *et al.* (1998) empregaram técnicas de RMN-DT e propagação de ultrassom pulsado de banda larga para monitorar a reação de cura de um sistema semelhante ao estudado por DARE e CHADWICK (1995). Neste trabalho, os autores utilizaram a CPMG para decompor a variação do valor de T_2 das amostras em contribuições de dinâmica lenta e rápida atribuídas, respectivamente, às frações rígida e líquida. Conforme a reação prosseguia, a contribuição da dinâmica lenta aumentava enquanto a da rápida diminuía até ser praticamente extinta, no momento em que o material se solidificava. Os resultados de RMN-DT foram confirmados pelos de ultrassom.

Vargas, Kerstin e Guthausen (2012) investigaram sistemas de poliésteres termofixos obtidos por reações de reticulação radicalar através de RMN-DT, utilizando CPMG e a variação do valor da constante de relaxação transversal e compararam os resultados com aqueles obtidos por espectroscopia no infravermelho próximo (NIR). A cinética das reações foi bem descrita por um modelo autocatalítico ajustado sobre os dados obtidos por ambas as técnicas.

Venâncio, Colnago (2012) demonstraram o potencial de uma sequência de pulso de estado estacionário (*Continuous Wave Free Precession*, CWFP) para a determinação simultânea de T_1 e T_2 durante o processo de cura de uma resina comercial e concluíram que este segue uma cinética de primeira ordem, com etapas relativas à abertura do anel epóxi e subsequente reação de reticulação responsável pelo endurecimento do material.

Esforços para o entendimento da dinâmica de sistemas poliméricos curáveis por RMN-DT, com auxílio de técnicas complementares ou não, foram descritos na literatura para os casos onde o material parte de um estado líquido para um extremamente viscoso ou sólido, no final da reação química. Contudo, o uso de RMN-DT para monitorar sistemas onde o meio reacional parte de um estado inicial líquido, pouco viscoso, para um estado final contendo alguma fase líquida confinada (no caso de géis) ou livre (no caso de soluções) ainda não havia sido descrito. Os registros na literatura para o caso onde o sistema estudado por RMN-DT permanece em solução e/ou possui frações líquidas durante e após o término da reação de polimerização foram obtidos e publicados pelos presentes autores, utilizando sequências de estado estacionário de gerações anteriores à da SAFF, como a *Carr-Purcell Continuous Wave Free Precession*, CP-CWFP).

Rodrigues, Sebastião, Tavares (2017) empregaram um equipamento de relaxometria para realizar o monitoramento *in situ* e em tempo real de reações em solução aquosa de reticulação química de poli(acrilamida). A sequência de pulsos CP-CWFP foi utilizada para extrair as constantes de relaxação T_1 e T_2 e a mudança nos valores dessas constantes foi interpretada à luz de medidas de conversão monomérica realizadas, também em tempo real, por espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis). Os resultados demonstraram correlação positiva entre os dados de RMN-DT e os de UV-Vis, sugerindo que as variações das constantes de relaxação podem ser usadas como sonda para acompanhar a extensão desse tipo de reação.

Rodrigues *et al.* (2018) aumentaram a variação dos parâmetros reacionais de polimerizações radiculares em solução aquosa de acrilamida sem a presença de agente reticulante. As reações, com diferentes concentrações de monômero e de agente iniciador, foram monitoradas *in situ* e em tempo real tanto por RMN-DT (empregando CP-CWFP como sequência de pulso) quanto por UV-vis. Os autores encontraram, novamente, correlação positiva entre os dados obtidos por ambas as técnicas e demonstraram a sensibilidade da RMN-DT à composição do meio reacional. Os resultados apontaram, ainda, que a constante de relaxação T_1 aparenta se mais adequada que a T_2 para monitoramento em tempo real de reações de polimerização radicalar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SAFF é uma sequência de apenas três pulsos que combina os fundamentos de steady-state e magnetization-conserving para aquisição do tempo de relaxação T_1 por single-shot. Sua composição simples permite total ajuste dos tempos entre os pulsos e do número de medições de recuperação de M_z , para a melhor obtenção do resultado em função da grande variedade de amostras existentes.

Através de diversas medidas e comparações com outras sequências, esta técnica mostrou-se sensível não apenas a diferentes ordens de grandeza de T_1 , mas também a sistemas multiexponenciais, com tempos de aquisição dezenas de vezes menor e em monitoramentos com variação de temperatura. A fácil hifenação com outras sequências de pulsos permite um aumento nas aplicações da SAFF em determinações simultâneas de T_1 e T_2 ou T_2^* em uma única aquisição para sistemas poliméricos, nanopartículas, líquidos, alimentos, fármacos ou frações líquidas confinadas em matrizes sólidas.

A partir do exposto acerca do monitoramento em tempo real de reações químicas, a SAFF se configura como uma alternativa interessante para o monitoramento em tempo real de reações químicas, tais como as polimerizações radicalares. A sua simplicidade de implementação a torna uma candidata natural para aplicações desde equipamentos de RMN-DT mais robustos, em chão de fábrica, quanto em laboratórios de pesquisa e desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

ALB, A. M.; REED, W. F. Fundamental measurements in online polymerization reaction monitoring and control with a focus on ACOMP. *Macromolecular Reaction Engineering*, Weinheim, [S.l.], v. 4, p. 470-485, 2010.

ANDRADE, F. D.; COLNAGO, L. A. Uso da RMN como um sensor *online* em processos industriais. *Química Nova*, [S.l.], v. 35, p. 2019-2024, 2012.

ANDRADE, F. D.; NETTO, A. M.; COLNAGO, L. A. Use of Carr-Purcell pulse sequence with low refocusing flip angle to measure T1 and T2 in a single experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, [S.l.], v. 214, p. 184-188, 2012.

CABEÇA, L. F.; MARCONCINI, V.; MAMBRINI, G. P.; AZEREDO, R. B. V.; COLNAGO, L. A. Monitoring the transesterification reaction used in biodiesel production, with a low cost unilateral nuclear magnetic resonance sensor. *Energy and Fuels*, [S.l.], v. 25, p. 2696-2701, 2011.

CARR, H. Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance. *Physical Review*, v. 112, n. 5, p. 1693, 1958.

CHOW, K. *et al.* Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magnetic resonance in medicine*, v. 71, n. 6, p. 2082-2095, 2014.

CLARIDGE, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*. New York: Pergamon, 1999. 382 p.

- COBRA, P. F. Uso da relaxometria de RMN no domínio do tempo para estudo de íons paramagnéticos em solução. 2012. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências, Química Analítica e Inorgânica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.
- COCKER, R.P.; CHADWICK, D.L.; DARE, D.J.; CHALLIS, R.E. A low resolution pulsed NMR and ultrasound study to monitor the cure of an epoxy resin adhesive. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, [S.l.], v. 18, p. 319-331, 1998.
- COLNAGO, L. A.; ANDRADE, F. D.; SOUZA, A. A.; AZEREDO, R. B. V.; LIMA, A. A.; CERIONI, L. M.; OSÁN, T. M.; PUSIOL, D. J. Why is inline NMR rarely used as industrial sensor? Challenges and opportunities. *Chemical Engineering and technology*, [S.l.], v. 37, p. 191-203, 2014.
- COLNAGO, L. A.; AZEREDO, R. B. V.; NETTO, A. M.; ANDRADE, F. D.; VENÂNCIO, T. Rapid analyses of oil and fat content in agri-food products using continuous wave free precession time domain NMR. *Magnetic Resonance in Chemistry*, [S.l.], v. 49, p. 113-120, 2011.
- COLNAGO, L.A.; ANDRADE, F.D. RMN no domínio do tempo fundamentos e aplicações offline e inline. São Paulo: Blücher. 2017.
- CORRÊA, C. C.; FORATO, L. A.; COLNAGO, L. A. High-throughput non-destructive nuclear magnetic resonance method to measure intramuscular fat content in beef. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, [S.l.], v. 393, p. 1357-1360, 2009.
- DARE, D. J.; CHADWICK, D. L. A low resolution pulsed nuclear magnetic resonance study of epoxy resin during cure. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, [S.l.], v. 16, p. 155-163, 1995.
- DE VASCONCELLOS AZEREDO, R. B.; ENGELSBURG, M.; COLNAGO, L. A. Flow sensitivity and coherence in steady-state free spin precession. **Physical Review E**, v. 64, n. 1, p. 016309, 2001.
- DEMCO, D.; SIMPLACEANU, V.; URSU, I. Single-scan method for measuring spin-lattice relaxation times. **Journal of Magnetic Resonance (1969)**, v. 15, n. 1, p. 166-169, 1974.
- DENG, H.; SHEN, Z.; LI, L.; YIN, H.; CHEN, J. Real-time monitoring of ring-opening polymerization of tetrahydrofuran via in situ fourier transform infrared spectroscopy. *Journal of Applied Polymer Science*, [S.l.], v.131, p. 40503-40509, 2014.
- DINESH; ROGERS, M. T.; VICKERS, G. Triplet Pulse Sequences in the Measurement of Long Nuclear Spin Lattice Relaxation Times. **Review of Scientific Instruments**, v. 43, n. 3, p. 555-556, 1972.
- DUAN, C. *et al.* Effect of off-resonance on T1 saturation recovery measurement in inhomogeneous fields. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 281, p. 31-43, 2017.
- EDZES, H. T. An analysis of the use of pulse multiplets in the single scan determination of spin-lattice relaxation rates. **Journal of Magnetic Resonance (1969)**, v. 17, n. 3, p. 301-313, 1975.
- FONSECA, G. E.; DUBÉ, M. A.; PENLIDIS, A. A critical overview of sensors for monitoring polymerizations. *Macromolecular Reaction Engineering*, [S.l.], v.3, p. 327-373, 2009.
- FRAUENDORFER, E.; WOLF, A.; HERGETH, W.-D. Polymerization Online Monitoring. *Chemical Engineering and Technology*, [S.l.], v. 33, p. 1767-1778, 2010.
- GARWIN, R.; REICH, H. Self-diffusion and nuclear relaxation in He 3. **Physical Review**, v. 115, n. 6, p. 1478, 1959.

GIZ, A.; ÇATALAGIL-GIZ, H.; ALB, A.; BROUSSEAU, J.-L.; REED, W. F. Kinetics and mechanisms of acrylamide polymerization from absolute, online monitoring of polymerization reaction. *Macromolecules*, [S.l.], v. 34, p. 1180-1191, 2001.

GUPTA, R. K. *et al.* A variable perturbation method for nuclear spin-lattice relaxation measurements. **Journal of Magnetic Resonance** (1969), v. 35, n. 2, p. 301-306, 1979.

GUTHAUSEN, A. *et al.* Analysis of polymer materials by surface NMR via the MOUSE. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 130, n. 1, p. 1-7, 1998.

HAUPTMANN, P.; HOPPE, N.; PÜTTMER, A. Application of ultrasonic sensors in the process industry. *Measurement Science and Technology*, [S.l.], v. 13, p. R73-R83, 2002.

HEROLD, H.; HARDY, E. H.; RANFT, M.; WASSMER, K.-H.; NESTLE, N. Online rheo-TD NMR for analyzing batch polymerization processes. *Microporous and Mesoporous Materials*, [S.l.], v. 178, p. 74-78, 2013.

HOMER, J.; BEEVERS, M. S. Driven-equilibrium single-pulse observation of T1 relaxation. A reevaluation of a rapid "new" method for determining NMR spin-lattice relaxation times. **Journal of Magnetic Resonance** (1969), v. 63, n. 2, p. 287-297, 1985.

KAPTEIN, R.; DIJKSTRA, K.; TARR, C. A single-scan Fourier transform method for measuring spin-lattice relaxation times. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 24, p. 295-300, 1976.

KURLAND, R. J.; PARRISH, R. G. The half-wave triplet pulse sequence for determination of longitudinal relaxation rates of single line spectra. **Journal of Magnetic Resonance** (1969), v. 17, n. 3, p. 295-300, 1975.

LEVITT, M. H. **Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance**. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2008. 752 p.

LOOK, D. C.; LOCKER, D. R. Pulsed NMR by Tone-Burst Generation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 50, n. 5, p. 2269-2270, 1969.

MARKLEY, J. L.; HORSLEY, W. J.; KLEIN, M. P. Spin-Lattice Relaxation Measurements in Slowly Relaxing Complex Spectra. **The Journal of Chemical Physics**, v. 55, n. 7, p. 3604-3605, 1971.

MASTIKHIN, I. V. Rapid determination of the RF pulse flip angle and spin-lattice relaxation time for materials imaging. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 172, n. 2, p. 231-237, 2005.

MEHRING, M. **High resolution NMR spectroscopy in solids**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012. v. 11

MOMOT, K. I. *et al.* Toroid cavity detectors for high-resolution NMR spectroscopy and rotating frame imaging: capabilities and limitations. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 142, n. 2, p. 348-357, 2000.

MORAES, T. B.; MONARETTO, T.; COLNAGO, L. A. Rapid and simple determination of T1 relaxation times in time-domain NMR by Continuous Wave Free Precession sequence. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 270, p. 1-6, 2016.

NETO, R. P. C.; DA ROCHA RODRIGUES, E. J.; TAVARES, M. I. B. Proton NMR relaxometry as probe of gelatinization, plasticization and montmorillonite-loading effects on starch-based materials. **Carbohydrate polymers**, v. 182, p. 123-131, 2018.

PATEL, J. P.; HSU, S. L. Development of low field NMR technique for analyzing segmental mobility of crosslinked polymers. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 56, n. 8, p. 639-643, 2018.

PEREIRA, F. M. V.; PFLANZER, S. B.; GOMIG, T.; GOMES, C. L.; FELÍCIO, P. E.; COLNAGO, L. A. Fast determination of beef quality parameters with time-domain nuclear magnetic resonance spectroscopy and chemometrics. *Talanta*, [S.l.], v. 108, p. 88-91, 2013.

PEREIRA, F.M.V.; COLNAGO, L.A. Determination of the Moisture Content in Beef Without Weighing Using Benchtop Time-Domain Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer and Chemometrics. *Food Analytical Methods*, [S.l.], v. 5, p. 1349-1353, 2012.

PUCKERIDGE, M.; PAGÈS, G.; KUCHEL, P. W. Simultaneous estimation of T1 and the flip angle in hyperpolarized NMR experiments using acquisition at non-regular time intervals. **Journal of magnetic resonance**, v. 222, p. 68-73, 2012.

REED, W. F. Automatic Continuous Online Monitoring of Polymerization Reactions (ACOMP). *Polymer News*, [S.l.], v. 29, p. 271-279, 2004.

RODRIGUES, E. J.; SEBASTIÃO, P. J.; TAVARES, M. I. ¹H time domain NMR real time monitoring of polyacrylamide hydrogels synthesis. **Polymer Testing**, v. 60, p. 396-404, 2017.

RODRIGUES, E. J.; NETO, R. P. C.; SEBASTIÃO, P. J.; TAVARES, M. I. Real-time monitoring by proton relaxometry of radical polymerization reactions of acrylamide in aqueous solution. *Polymer International*, v. 67, p. 675-683, 2018.

SANTOS JUNIOR, J. G. F. Monitoramento e controle dos tamanhos de partículas em polimerizações em suspensão do MMA usando NIRS. 217 f. Tese (Doutorado em Ciências, Engenharia Química) – Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

SANTOS, A. F.; LIMA, E. L.; PINTO, J. C.; GRAILLAT, C.; McKENNA, T. Online monitoring of the evolution of the number of particles in emulsion polymerization by conductivity measurements. I. Model formulation. *Journal of Applied Polymer Science*, [S.l.], v. 90, p. 1213-1226, 2003.

SEZGINER, A. *et al.* Very rapid simultaneous measurement of nuclear magnetic resonance spin-lattice relaxation time and spin-spin relaxation time. **Journal of Magnetic Resonance (1969)**, v. 92, n. 3, p. 504-527, 1991.

SILVA, A. P. M.; OLIVEIRA, P. B.; BANDINI, T. B.; JUNIOR, A. G. B.; SENA, R. C.; SILVA, J. F. C. Low-cost system based on image analysis to determine solubility curves. *Sensors and Actuators B: Chemical*, [S.l.], v. 177, p. 1071-1074, 2013.

SKILTON, R. A.; PARROT, A. J.; GEORGE, M. W.; POLIAKOFF, M.; BOURNE, R. A. Real-time feedback control using online attenuated total reflection fourier transform infrared (ATR FT-IR) spectroscopy for continuous flow optimization and process knowledge. *Applied Spectroscopy*, [S.l.], v. 67, p. 1127-1131, 2013.

STREEVER, R.; CARR, H. Nuclear magnetic resonance of ¹²⁹Xe in natural xenon. **Physical Review**, v. 121, n. 1, p. 20, 1961.

TODT, H. *et al.* Water/moisture and fat analysis by time-domain NMR. **Food chemistry**, v. 96, n. 3, p. 436-440, 2006.

VARELA, M. *et al.* A method for rapid in vivo measurement of blood T1. **NMR in biomedicine**, v. 24, n. 1, p. 80-88, 2011.

VARGAS, M. A.; CUDAJ, M.; HAILU, K.; SACHSENHEIMER, K.; GUTHAUSEN, G. Online Low-field ¹H NMR spectroscopy: monitoring of emulsion polymerization on butyl acrylate. *Macromolecules*, [S.l.], v. 43, p. 5561-5568, 2010.

VARGAS, M. A.; KERSTIN, S.; GUTHAUSEN, G. In-situ investigations of the curing of a polyester resin, *Polymer Testing*, [S.l.], v. 31, p. 127-135, 2012.

VENÂNCIO, T.; COLNAGO, L.A. Simultaneous measurements of T1 and T2 during fast polymerization reaction using continuous wave-free precession NMR method, *Magnetic Resonance in Chemistry*, [S.l.], v. 50, p. 534-538, 2012.

VOLD, R. *et al.* Measurement of spin relaxation in complex systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 48, n. 8, p. 3831-3832, 1968.

WANG, H. *et al.* Saturation-inversion-recovery: A method for T 1 measurement. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 274, p. 137-143, 2017.

WU, D. S. 1D and 2D NMR Experiment Methods. **Emory University**, 2011.