



CATALISI COMPUTAZIONALE: ALLA FRONTIERA DEI METODI

Negli ultimi anni, la chimica computazionale è diventata un pilastro della ricerca, colmando il divario tra teoria ed esperimento. In particolare, la catalisi computazionale affronta sfide cruciali, come la complessità strutturale dei catalizzatori e la simulazione dei processi attivati. L'integrazione di dinamica molecolare, enhanced sampling e machine learning sta rivoluzionando questo campo, permettendo di progettare catalizzatori più efficienti e sostenibili.

Negli ultimi anni, la chimica computazionale ha compiuto enormi progressi, trasformandosi da un settore di nicchia, situato al confine tra chimica, fisica e informatica, in un pilastro fondamentale della ricerca chimica. Un tempo considerata un campo abitato da pochi specialisti che spesso incontravano difficoltà nel dialogo con i colleghi sperimentali, oggi la chimica computazionale rappresenta il ponte effettivo che unisce teoria ed esperimento (Fig. 1).

Questa evoluzione è stata resa possibile dai continui avanzamenti teorici e metodologici, dall'aumento della potenza di calcolo e dal miglioramento delle capacità predittive dei calcoli. Grazie a questi progressi, la chimica computazionale è diventata uno strumento imprescindibile in molteplici ambiti: dalla progettazione di nuovi farmaci - dove le simulazioni consentono di prevedere se e come una molecola possa legarsi a un bersaglio biologico - alla comprensione delle proprietà dei materiali

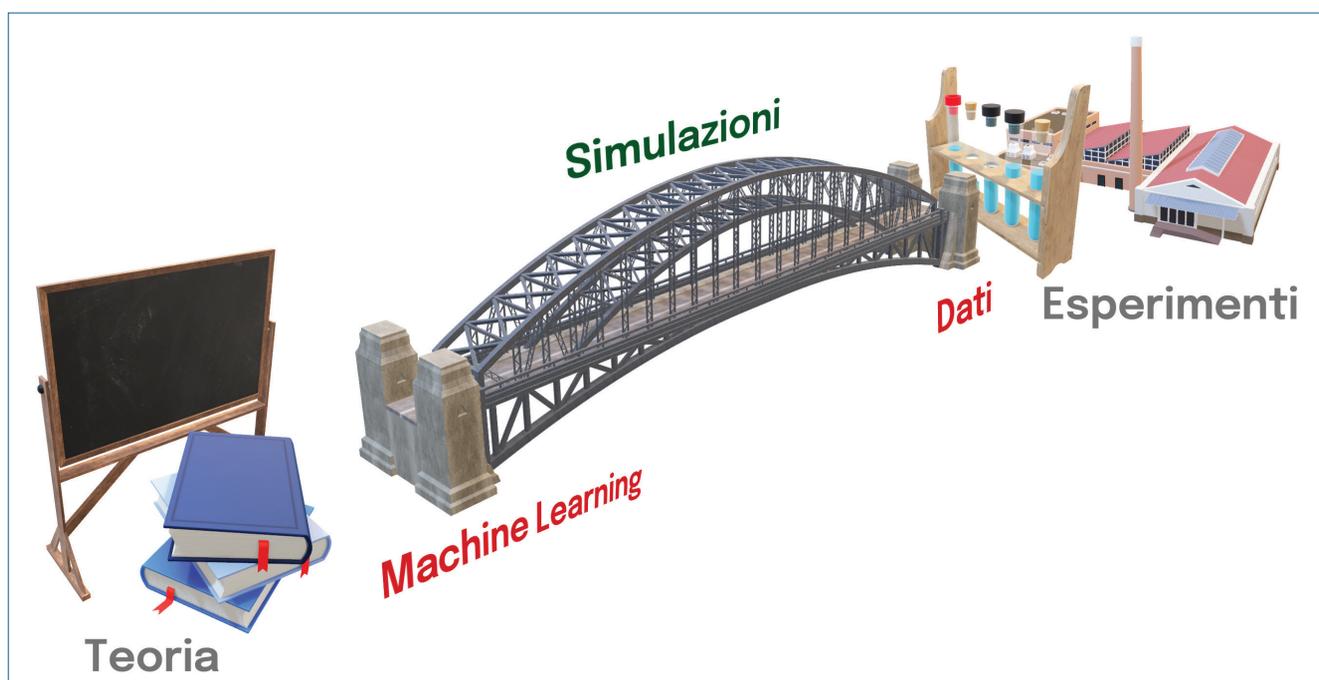


Fig. 1 - Teorie a esperimenti (sia in laboratorio che in industria) sono uniti dal "ponte" delle simulazioni che oggi appoggia su dati e machine learning



e della loro risposta a stimoli esterni. Inoltre, essa gioca un ruolo chiave nello studio della reattività chimica in processi di grande rilevanza scientifica, industriale e ambientale, dai processi atmosferici che regolano il clima, passando per la combustione degli idrocarburi alla pirolisi delle plastiche.

Una di queste applicazioni, la catalisi computazionale, è forse quella che racchiude in sé tutte le sfide più ardue dei campi sopra elencati e rappresenta di certo una frontiera scientifica affascinante [1]. Chi lavora in questo campo sa che le difficoltà sono molteplici: la complessità strutturale del catalizzatore stesso e l'interazione tra questo e il substrato reattivo è immensa e, a livello combinatorio, genera una moltitudine di configurazioni possibili. Inoltre, la risposta del sistema catalizzatore/substrato agli stimoli esterni - come, ad esempio, temperatura, pressione, stress meccanico, potenziali elettrici o radiazione elettromagnetica - è altamente complessa e difficile, o molto costosa in termini computazionali, da includere con accuratezza nei modelli di calcolo. Infine, la reattività di questi sistemi non è banale da simulare: le reazioni catalitiche sono processi attivati, quindi rari e lenti su scala molecolare, rendendo la loro osservazione computazionale particolarmente onerosa.

La catalisi è sempre stata un settore centrale nella chimica, non solo per il suo fascino scientifico, ma anche per il suo enorme impatto economico e industriale. Si stima che circa un terzo del PIL mondiale dipenda, direttamente o indirettamente, da processi catalitici [2]. Fin dalle prime industrie chimiche, che spesso ignoravano il ruolo della catalisi nei loro processi, questo campo ha giocato un ruolo cruciale. Tuttavia, possiamo dire di comprenderlo davvero fino in fondo? In particolare, la catalisi eterogenea, ovvero quella in cui il catalizzatore e i reagenti si trovano in fasi diverse (solido/gas o solido/liquido), è la più utilizzata nell'industria, ma resta ancora oggi un fenomeno solo parzialmente compreso.

Un caso emblematico è il processo Haber-Bosch, il metodo che ha rivoluzionato la produzione di ammoniaca e, di conseguenza, dei fertilizzanti sintetici, contribuendo all'aumento della popolazione mondiale e al miglioramento delle condizioni di vita in molte parti del pianeta. Il processo prevede la combinazione di azoto e idrogeno in presenza di

un catalizzatore a base di ferro, operando a temperature intorno ai 500 °C e pressioni fino a oltre le 300 atm. Nonostante sia in uso da oltre un secolo, la sua comprensione a livello molecolare è ancora limitata. Questo perché gli esperimenti condotti in condizioni così estreme sono difficili e, anche quando realizzabili, la risoluzione spazio-temporale ottenibile non è sufficiente a fornire una descrizione dettagliata del meccanismo di reazione.

Alcuni approcci sperimentali, come l'uso di superfici modello (Ertl [3]), nanocluster depositati su supporti (Freund [4]) o lo studio delle fasi realistiche del ferro alfa in condizioni operative (Schlögl [5]), hanno permesso di compiere passi avanti nella comprensione del processo. Tuttavia, una descrizione dinamica, accurata e completa a livello molecolare resta al di fuori della portata degli esperimenti.

È proprio in situazioni come questa che la chimica computazionale si rivela insostituibile. Le simulazioni offrono la possibilità di modellare la struttura del catalizzatore con grande precisione, di esplorare condizioni sperimentalmente inaccessibili e di osservare fenomeni che avvengono su scale temporali e spaziali estremamente ridotte. Questa capacità permette non solo di comprendere meglio il processo, ma anche di progettare catalizzatori più efficienti, con impatti significativi in termini di sostenibilità e ottimizzazione energetica.

Oggi, grazie alla chimica computazionale, siamo più vicini che mai a una conoscenza profonda della catalisi e delle sue implicazioni industriali. Questo settore continua a dimostrare il proprio valore, confermandosi come un pilastro essenziale della chimica moderna, capace di affrontare e risolvere alcune delle sfide più complesse del nostro tempo. Tuttavia, per rappresentare al meglio le condizioni operative di un catalizzatore impiegato in un processo industriale, bisogna spingersi alla frontiera dei metodi computazionali, così da descrivere con la massima fedeltà possibile la complessità del materiale e del processo. In questo contesto, le simulazioni di dinamica molecolare basate su potenziali *ab initio* diventano indispensabili. Queste simulazioni consentono di calcolare il moto effettivo di tutti gli atomi di un sistema chimico, come quello costituito da una coppia catalizzatore-substrato, integrando le equazioni del moto e permettendo

di ricavare, attraverso analisi statistiche, numerose proprietà del sistema. Inoltre, grazie all'uso di tecniche avanzate, è possibile studiare non solo le proprietà di equilibrio, ma anche quelle fuori dall'equilibrio, come la reattività, il meccanismo di reazione e le relative grandezze termodinamiche e cinetiche ad essi associate. Questa famiglia di tecniche, nota come *enhanced sampling*, consente di analizzare con estrema precisione i processi attivati.

Per lungo tempo, però, l'integrazione tra dinamica molecolare ed *enhanced sampling* è stata scarsamente applicata allo studio della catalisi, a causa del costo computazionale proibitivo. Per ottenere dati statisticamente significativi, infatti, sono necessari centinaia di migliaia se non milioni di punti, ciascuno dei quali corrisponde a un calcolo energetico basato su principi primi. Sebbene già a partire dalla sua nascita la teoria del funzionale della densità (DFT, *Density Functional Theory*) abbia reso possibile lo studio di sistemi sempre più grandi con accuratezza soddisfacente, grazie ad algoritmi sempre più efficienti e ad una sempre maggiore potenza di calcolo, il suo costo è rimasto per lungo tempo un ostacolo per la dinamica molecolare.

Negli ultimi dieci anni, tuttavia, due sviluppi fondamentali stanno rivoluzionando il panorama della catalisi computazionale. Da un lato, la crescente potenza dei supercomputer ha permesso di simulare sistemi catalitici sempre più grandi e rappresentativi della loro complessità reale, per tempi più lunghi e con costi più accessibili. Questo ha reso finalmente praticabile l'applicazione della dinamica molecolare e delle tecniche di *enhanced sampling* allo studio dei processi reattivi nei catalizzatori.

Parallelamente, abbiamo assistito alla nascita e alla diffusione di quello che ormai si sta affermando come il quarto pilastro della scienza: l'intelligenza artificiale e la *data science*, a supportare ulteriormente la base su cui poggia il ponte computazionale tra teoria ed esperimento, anche nel panorama della catalisi [6]. Nel contesto specifico delle simulazioni di materiali innovativi, queste tecnologie stanno giocando un ruolo straordinario. L'uso di reti neurali di diversa architettura permette di sfruttare i dati delle simulazioni *ab initio* per generare potenziali con un'accuratezza comparabile a quella della DFT - e possibilmente oltre - con un

costo computazionale di diversi ordini di grandezza inferiore [7]. Una volta superata la fase di generazione e training del modello, questo approccio consente di simulare con la dinamica molecolare processi attivati in condizioni operative, utilizzando modelli strutturali molto più grandi e complessi. Il risultato è una descrizione più realistica del sistema e la possibilità di ottenere con elevata accuratezza grandezze termodinamiche, cinetiche e informazioni meccanicistiche, con un solido supporto statistico. Questo rappresenta un progresso enorme, aprendo nuove opportunità per ciò che possiamo calcolare, comprendere e, idealmente, prevedere attraverso le simulazioni molecolari.

Allo stesso tempo, i metodi di *machine learning* applicati all'analisi delle strutture complesse dei materiali, combinati con tecniche di analisi dei dati su vasti insiemi di configurazioni molecolari, stanno rivoluzionando il modo in cui classifichiamo la relazione tra struttura e proprietà [8]. Questo apre enormi possibilità per la selezione e il design dei materiali del futuro, inclusi catalizzatori più efficienti per processi di grande rilevanza ambientale, come la cattura e la conversione catalitica della CO₂, la valorizzazione dei prodotti della biomassa vegetale o lo sviluppo di soluzioni avanzate per la produzione, lo stoccaggio e la conversione dell'idrogeno.

Tra i diversi materiali utilizzati in catalisi eterogenea, quelli nanoporosi sono particolarmente utili in diversi tipi di conversione. In particolare, le zeoliti acide, alluminosilicati con siti Brønsted ben definiti, sono di grande interesse per la loro capacità di agire come nanoreattori allo stato solido. Le molecole reagenti diffondono all'interno dei pori, vengono adsorbite al sito attivo, reagiscono e, infine, lasciano il materiale sotto forma di prodotti. Oltre al loro basso costo e al ridotto impatto ambientale, che le rende particolarmente vantaggiose per l'industria, le zeoliti possiedono un'ulteriore caratteristica distintiva: il nanoconfinamento consente di ottenere un'elevata selettività, in modo analogo ai catalizzatori biologici come gli enzimi. Tuttavia, mentre negli enzimi la selettività è spesso governata da interazioni idrofiliche, nelle zeoliti prevalgono effetti idrofobici. Attualmente, oltre all'impiego nel settore petrolchimico, le zeoliti vengono utilizzate per la conversione di biomasse di scarto in prodot-

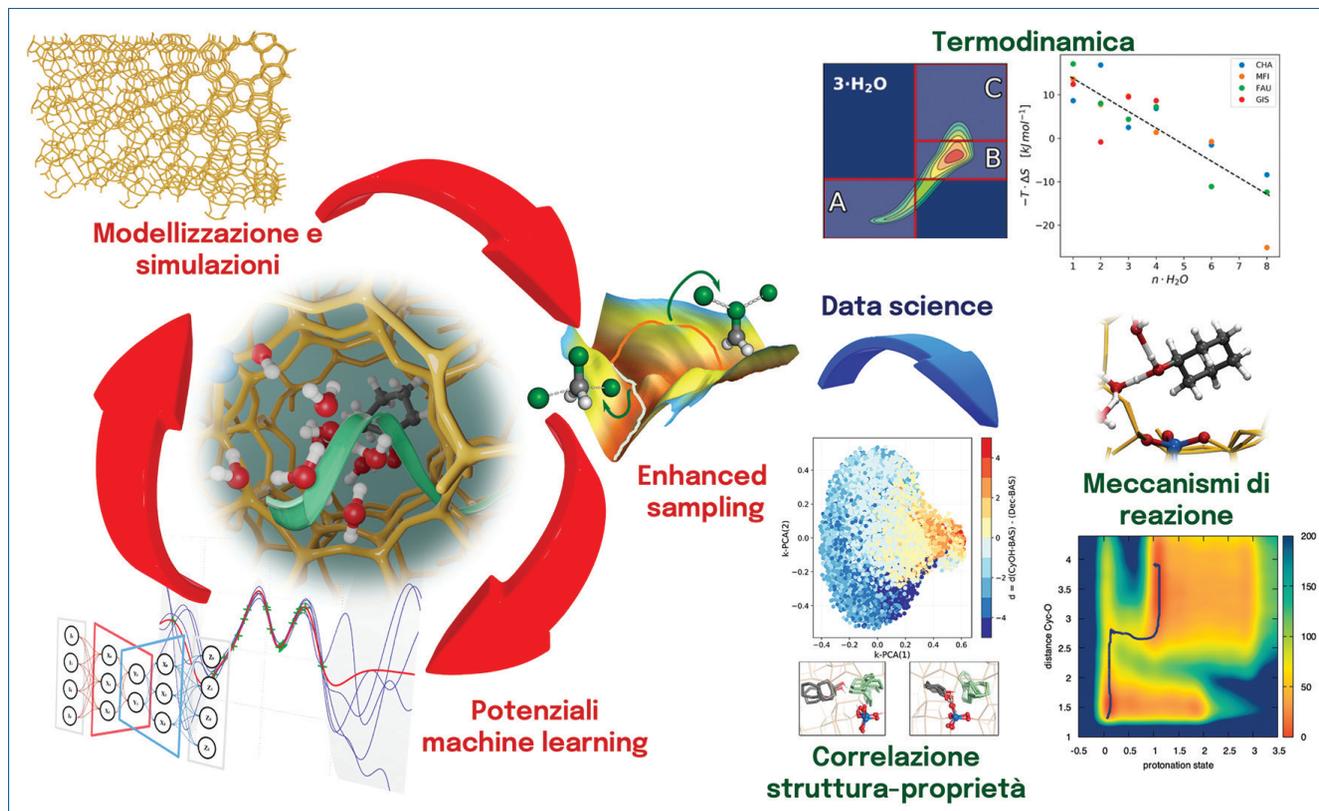


Fig. 2 - Tecniche avanzate di modellizzazione e simulazione, integrate con *enhanced sampling* e metodi di *machine learning*, permettono una comprensione approfondita della catalisi nei catalizzatori eterogenei, come i materiali nanoporosi

ti chimici e biocarburanti, un aspetto cruciale per la sostenibilità e la chimica verde.

Studiare questi materiali includendo effetti dinamici, termici e reattivi è estremamente complesso ma allo stesso tempo basilare per poterne comprendere gli aspetti fondamentali e migliorarne le prestazioni. Ed è proprio qui che la combinazione di dinamica molecolare, *enhanced sampling* e *machine learning* sta rivoluzionando l'approccio computazionale a questi sistemi. Grazie a queste tecniche, oggi è possibile simulare in modo esaustivo processi attivati, raggiungendo una precisione e un'accuratezza statistica senza precedenti (Fig. 2). Ciò consente di analizzare nel dettaglio eventi rari che avvengono durante la trasformazione catalitica, correlando struttura e proprietà del sistema [9]. In questo contesto, la *data science* gioca un ruolo chiave. Le traiettorie di dinamica molecolare accelerata, specialmente per sistemi complessi come i catalizzatori, sono spesso difficili da interpretare. Estrarre informazioni strutturali che influenzano il meccanismo, la termodinamica e la cinetica

di un processo non è immediato nemmeno per un occhio esperto. Tuttavia, definendo descrittori chimici avanzati e applicando tecniche non lineari di riduzione della dimensionalità e clustering, è possibile identificare le caratteristiche strutturali chiave che governano il processo reattivo. Questo non solo favorisce una comprensione profonda e a livello atomico del meccanismo di reazione, ma fornisce anche informazioni preziose per l'ottimizzazione del catalizzatore, guidandone il design in modo razionale.

Un altro campo affascinante nella catalisi moderna si basa sull'idea di mimare il funzionamento degli enzimi naturali, quelle proteine in grado di catalizzare reazioni organiche a livello fisiologico con estrema efficienza e selettività. Il grande svantaggio dell'uso degli enzimi a livello tecnologico risiede nella loro estrema fragilità e dipendenza da condizioni molto blande, nella loro complessità strutturale e difficoltà di sintesi e modificazione e, spesso, nella loro elevata selettività rispetto ai substrati, un fatto che ne limita l'impiego.

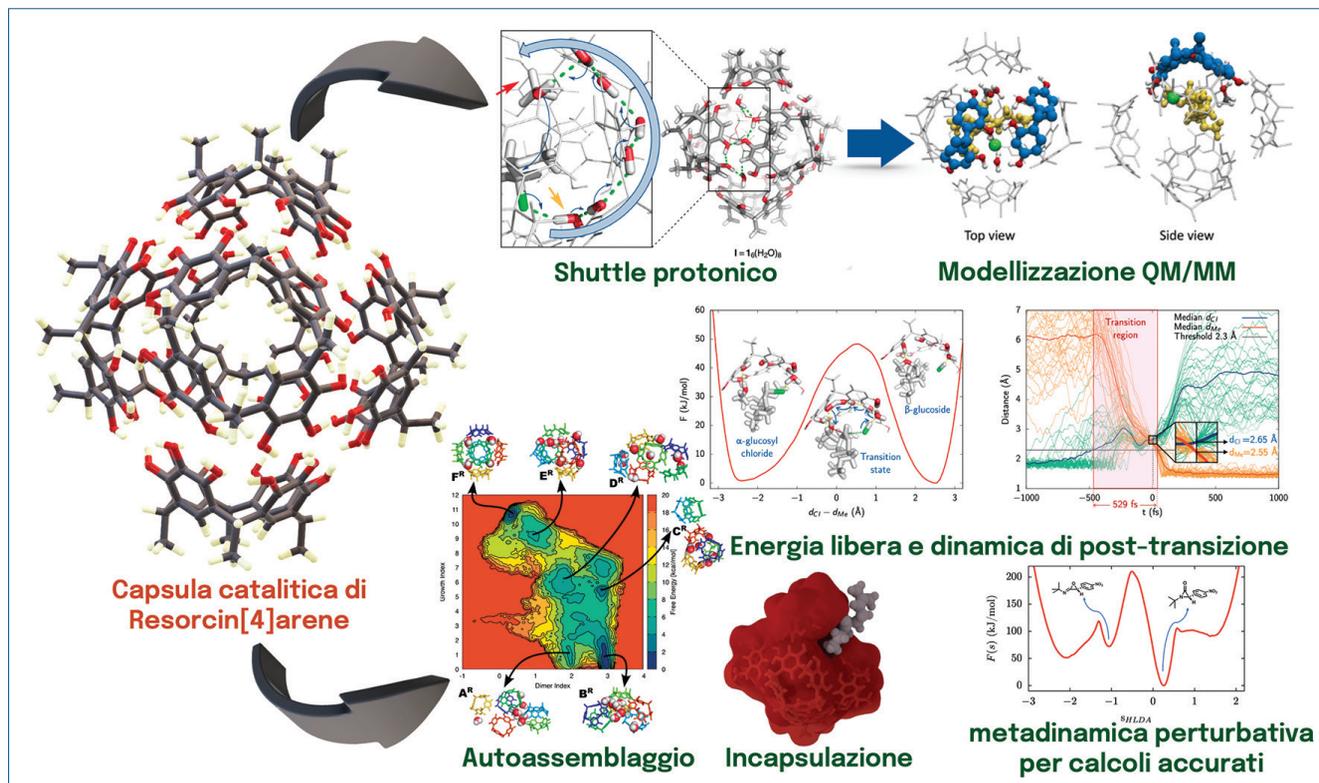


Fig. 3 - Le tecniche di simulazione avanzata possono far luce su processi biomimetici complessi, come la catalisi mediata da capsule supramolecolari

Pertanto, negli ultimi anni sono stati sviluppati sistemi sintetici capaci di ottenere prestazioni catalitiche simili a quelle degli enzimi naturali, ma caratterizzati da una maggiore resistenza a condizioni di reazione più aggressive, un'elevata modularità e una maggiore facilità di modifica per adattarne le proprietà catalitiche. In questo ambito, i sistemi supramolecolari di sintesi stanno attirando particolare attenzione [10], tra cui spiccano le capsule autoassemblate di calixareni [11]. Un esempio emblematico è l'esamero formato da sei unità di resorcinarene [12], una struttura stabilizzata da un elevato numero di legami idrogeno tra le unità calixareniche e le molecole d'acqua presenti all'interno della struttura. Questi legami conferiscono alla capsula una notevole stabilità complessiva, ma localmente consentono rapide aperture e chiusure, facilitando l'ingresso e l'uscita dei substrati reattivi. Grazie alla particolare reattività della capsula, è stato dimostrato che essa è in grado di catalizzare reazioni che tipicamente richiederebbero la specificità di enzimi naturali, frutto di milioni di anni di evoluzione. Questi processi catalitici sono di enor-

me interesse per la sintesi organica di molte molecole di rilevanza farmaceutica e biologica. Tuttavia, comprenderne il meccanismo d'azione non è banale e la modellizzazione computazionale risulta essenziale per svelarne i dettagli molecolari. L'analisi teorica di tali processi pone sfide significative, che solo lo sviluppo e l'applicazione di tecniche avanzate di simulazione possono affrontare. In questo contesto, l'uso di simulazioni di dinamica molecolare accelerata ha permesso la caratterizzazione dei processi reattivi con dettaglio molecolare, studiandone la reattività in diverse condizioni [13] e decifrando la complessità di meccanismi che coinvolgono il trasporto protonico [14]. Allo stesso tempo, queste simulazioni hanno consentito di indagare le proprietà di autoassemblaggio della capsula [15]. Inoltre, l'integrazione di tecniche perturbative dell'energia libera con metodi di *enhanced sampling*, come la metadinamica [16] nel protocollo MetaFEP [17], ha permesso di validare la robustezza delle predizioni computazionali attraverso livelli elevati di teoria della struttura elettronica (Fig. 3). Ciò ha consolidato l'accuratezza



del metodo, un aspetto cruciale affinché le simulazioni possano evolversi da semplici strumenti di supporto a vere e proprie tecniche predittive.

Comprendere i meccanismi alla base di queste reazioni è fondamentale non solo per svelare il funzionamento di tali sistemi, ma anche per guidarne un futuro design razionale, potenziato dall'analisi dei dati e delle informazioni che solo le simulazioni possono fornire.

La catalisi, in tutte le sue forme, rappresenta una delle sfide più ardue e stimolanti per la chimica computazionale. Ogni progresso metodologico, ogni aumento della potenza di calcolo e ogni nuova strategia teorica vengono immediatamente messi alla prova da problemi sempre più complessi, spingendo i limiti della disciplina sempre un passo più avanti. Ma è proprio questa sfida incessante a rendere il campo così vivo e dinamico: ogni ostacolo superato non è un punto di arrivo, ma una porta che si apre verso nuove domande, nuovi paradigmi e nuove possibilità. La chimica computazionale non è solo un supporto alla catalisi moderna, ma ne è ormai parte integrante, contribuendo a ridefinire il modo in cui comprendiamo e progettiamo processi catalitici. E se la frontiera della conoscenza si sposta continuamente, il compito della comunità scientifica è chiaro: continuare a osare, esplorare e innovare, senza mai fermarsi. La sfida non ha mai fine.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Sauer, *J. Catal.*, 2024, **433**, 115482.
- [2] C.R. Catlow, M. Davidson *et al.*, The Royal Society Publishing, 2016, Vol. 374, p. 20150089.
- [3] G. Ertl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3524.
- [4] H.-J. Freund, M. Heyde *et al.*, *J. Catal.*, 2013, **308**, 154.
- [5] T. Kandemir, M.E. Schuster *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12723.
- [6] M. Suvarna, J. Pérez-Ramírez, *Nature Catal.*, 2024, **7**, 624.
- [7] a) J. Behler, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, 2007, **98**, 146401; b) H. Wang, L. Zhang *et al.*, *Comput. Phys. Commun.*, 2018, **228**, 178; c) I. Batatia, D.P. Kovacs *et al.*, *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2022, **35**, 11423.
- [8] a) K.M. Jablonka, D. Ongari *et al.*, *Chem. Rev.*, 2020, **120**, 8066; b) S. De, A.P. Bartók *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 13754.
- [9] a) G. Piccini, M.-S. Lee *et al.*, *Catal. Sci. & Technol.*, 2022, **12**, 12; b) E. Grifoni, G. Piccini, *et al.*, *Nature Commun.*, 2021, **12**, 2630; c) F. Fasulo, G. Piccini *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2022, **126**, 15752.
- [10] L. Marchetti, M. Levine, *ACS Catal.*, 2011, **1**, 1090.
- [11] A. Pappalardo, R. Puglisi, G. Trusso Sfrassetto, *Catalysts*, 2019, **9**, 630.
- [12] Q. Zhang, L. Catti, K. Tiefenbacher, *Acc. Chem Res.*, 2018, **51**, 2107.
- [13] S. Merget, L. Catti *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 4400.
- [14] a) T.-R. Li, F. Huck *et al.*, *Nature Chem.*, 2022, **14**, 985; b) T.-R. Li, G. Piccini, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 4294.
- [15] a) T.-R. Li, C. Das *et al.*, *JACS Au*, 2024, **4**, 1901; b) R. Capelli, G. Piccini, *J. Phys. Chem. C*, 2024, **128**, 635.
- [16] A. Barducci, G. Bussi, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, 2008, **100**, 020603.
- [17] G. Piccini, M. Parrinello, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2019, **10**, 3727.

Computational Catalysis: at the Frontier of Methods

Computational chemistry has become a fundamental discipline for understanding and predicting chemical processes. In the field of heterogeneous catalysis, it plays a key role in elucidating reaction mechanisms, identifying active sites, and designing new catalytic materials. This perspective article outlines recent advancements in computational catalysis, with a particular focus on methodologies that combine electronic structure calculations, machine learning, and molecular simulations. We discuss how these approaches contribute to overcoming current challenges in catalysis, improving the efficiency and selectivity of industrial processes, and enabling the rational design of next-generation catalysts.