



UNA CHIMICA TEORICA PER TUTTI

L'intento di questo articolo è quello di aggiungere al dibattito di lunga data sull'utilità (e sul significato) della chimica teorica. Nella discussione, la distinzione tra chimica teorica e computazionale dovrebbe essere tenuta ben presente. Entrambe sono fondamentali per la chimica e, in generale, derivano dalla chimica fisica, di cui sono patrimonio non esclusivo. Vorrei sostenere che tutta la chimica è teorica e che di teoria abbiamo bisogno in più forme che possono avere ricadute sia su discipline con relazioni deboli con la chimica sia per applicazioni pratiche. L'Italia è in una posizione eccellente per guidare la trasformazione della chimica teorica in uno strumento di grande utilità pratica.

Ritengo che la salute della chimica computazionale in Italia sia buona, anzi, ottima. Da tempo la chimica quantistica è presente con molte delle sue differenti anime che coprono svariate forme di spettroscopia e fenomeni fotochimici e fotofisici, fino alla reattività chimica ed allo stato solido. In tempi più recenti, la dinamica molecolare ha preso piede con la presenza di una varietà di versioni e sfaccettature, le quali includono anche simulazioni *coarse graining* e mesoscala. Forme di informatica chimica godono buona popolarità soprattutto

per applicazioni nel campo bio-farmaceutico. La co-presenza di molte forme di chimica computazionale è un buon segnale per lo stato dell'arte e di salute della disciplina in quanto permette di coprire molte scale spaziali e temporali, come illustrato in Fig. 1. La figura è probabilmente illustrativa anche di uno dei concetti più "abusati e maltrattati" nel campo computazionale: *No offense meant*.

Ed allora, manca qualcosa o si può fare meglio e di più? In quanto segue vorrei discutere qualcosa che mi sta a cuore da tempo e che penso, con dovute modifiche ed ampliamenti, possa coinvolgere uno sforzo da parte della comunità chimica italiana. L'intento è discutere se sia possibile produrre insieme delle linee per guidare una trasformazione della chimica teorica, che è disciplina distinta da quella computazionale, in uno strumento di uso generale e pratico.

La chimica è tutta teorica. Cercherò di contenere e qualificare questa affermazione che può sembrare forte. Quando scriviamo le formule di strutture di molecole più o meno complesse, o le loro formule di Lewis, stiamo usando una formulazione di chimica teorica così consolidata che non riconosciamo più neppure per tale. Quando usiamo la chimica delle freccette stiamo utilizzando la teoria *valence bond*. Quando scriviamo una costante di equilibrio in termini di rapporto di concentrazioni o

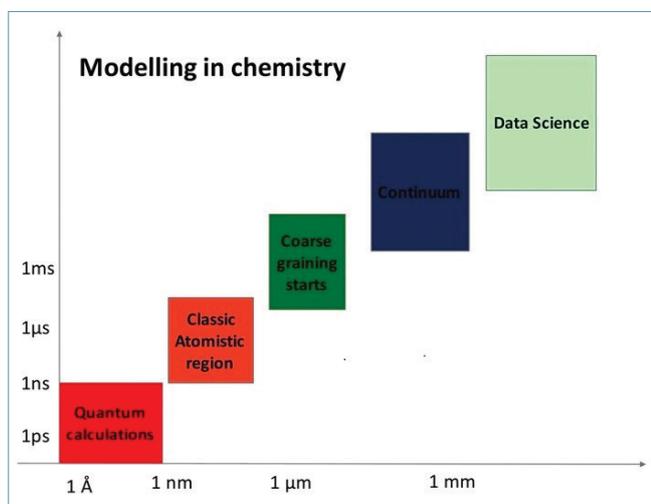
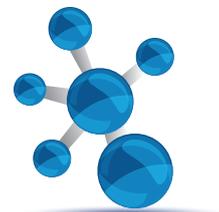


Fig. 1 - Varie forme di chimica computazionale coprono diverse scale temporali e spaziali



di numero di particelle stiamo utilizzando o sfruttando concetti profondi di termodinamica classica e statistica. E così via e così via.

Esiste una (profonda) differenza tra chimica teorica e chimica computazionale. La seconda è parte integrante della chimica ed è uno dei tanti modi di affrontare problemi chimici, alla pari od in analogia con la miriade di approcci che i chimici frequentano quotidianamente, che vanno dalla sintesi chimica nelle sue molte forme, alle varie tecniche di caratterizzazione, incluse quelle spettroscopiche ed analitiche, fino all'enorme dominio delle tecniche legate alle macromolecole.

La chimica teorica è spesso considerata come l'insieme delle tecniche algebriche e di calcolo differenziale che permettono lo sviluppo formale che ottiene la descrizione di proprietà e processi atomici, molecolari, e supramolecolari. La teoria in chimica non deve necessariamente essere ancillare o relegata alla chimica computazionale. Ritengo che la teoria possa essere molto di più. In una semplice descrizione, la chimica teorica potrebbe essere ciò che dovrebbe rimanere dagli insegnamenti di chimica fisica (e che spesso non riesce a trasmettere). È la comprensione del potenziale chimico, dell'entropia, di come avvengano i processi di equilibrizzazione, ma è anche la comprensione del significato di "base" nella quantistica e di cosa voglia dire "cambiare base" e del perché sia così utile. Aggiungerei che la chimica teorica deve (e può) essere anche qualitativa. Soprattutto la chimica teorica dovrebbe permettere di applicare la comprensione dei concetti di base per sviluppare/ideare/progettare "nuova chimica". In questa visione, la chimica teorica abbraccia tutte le discipline chimiche ed è patrimonio di tutti i chimici.

Con l'aumento delle risorse di calcolo, sia software sia hardware, calcoli "di bassa qualità" possono diventare qualcosa del passato. Nonostante ciò, al momento, simulazioni "discutibili" riempiono la letteratura. Sistemi non all'equilibrio sono descritti come se fossero all'equilibrio. Sistemi non-stazionari sono simulati come se fossero stazionari. Sistemi non ergodici sono affrontati come se fossero ergodici. Se la chimica computazionale deve essere utile nella vita professionale dei chimici è necessario aumentare la formazione teorica ed ot-

tenere tecnici e scienziati in grado sia di comprendere quali simulazioni fare, sia, e forse in modo più importante, di formulare stime accurate senza, o prima di, fare simulazioni. In questo modo la chimica computazionale può veramente diventare al servizio dell'industria chimica e, in ultima analisi, della società. Usando un luogo comune, ma giusto, la società e l'industria chimica richiedono nuove soluzioni nel campo alimentare, nel campo della cura della persona e della casa, nella gestione e ricerca di petrolio e gas naturale, nello sviluppo della chimica fine, oltre che ovviamente nel campo farmaceutico e biomedicale. Queste nuove soluzioni possono venire anche dalla chimica teorica. Ricorrerò a qualche esempio per chiarire meglio l'idea di una chimica teorica qualitativa.

Nel corso del primo esperimento di esplosione nucleare, il Trinity Test (Fig. 2), Enrico Fermi preparò un suo semplice esperimento per misurare l'energia rilasciata dall'esplosione: "*About 40 seconds after the explosion the air blast reached me. I tried to estimate its strength by dropping from about six feet small pieces of paper before, during, and after the passage of the blast wave. Since, at the time, there was no wind I could observe very distinctly and actually measure the displacement of the pieces of paper that were in the process of falling while the blast was passing. The shift was about 2 1/2 meters, which, at the time, I estimated to correspond to the blast that would be produced by ten thousand tons of T.N.T.*" [1]. La stima ufficiale ottenuta nel corso di una nuova analisi nel 2016 è

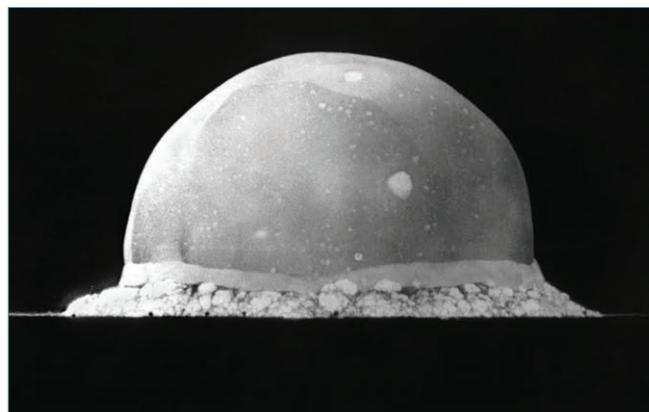


Fig. 2 - L'esplosione del Trinity Test, 16 millisecondi dopo la detonazione. La palla di fuoco è larga 200 metri. [https://it.wikipedia.org/wiki/Trinity_\(test_nucleare\)](https://it.wikipedia.org/wiki/Trinity_(test_nucleare))



poco più del doppio, ovvero $22,1 \pm 2,7$ kilotons di T.N.T. [2]. Pezzetti di cellulosa, dinamica di gas, reazioni nucleari, energia di reazione: in poche povere parole, molto dell'arsenale della chimica sperimentale e teorica condensate in un singolo geniale esperimento.

Più sommestamente, vorrei continuare raccontando un paio di episodi che mi sono capitati realmente. Il primo quando ero *postdoc* in Canada ed il secondo al mio rientro in Italia come ricercatore. Sarà prudente non fare i veri nomi.

John Smith era un programmatore brillante al quale era stata affidata la stesura di un programma per il calcolo di un osservabile. Mesi di lavoro e di discussione l'avevano portato vicino al traguardo desiderato. Mancava sempre qualcosa, complice, forse, un po' di naturale ritrosia a finalizzare l'impegno prolungato. Una sera, come ultima cosa prima di lasciare il lavoro, si decise a lanciare il programma. Internet era di là da venire. Nessun controllo notturno per la verifica dei risultati. Nessun *log in* remoto. Il programma girò silenziosamente tutta la notte al centro di super calcolo e la mattina dopo fornì la sua risposta. Il valore dell'osservabile era ZERO. John Smith non si scompose. Per una settimana controllò il codice. Smontò e rimontò le 6000 istruzioni fino a convincersi che erano perfette. Poi, rilanciò il programma e la mattina successiva trovò che il valore era veramente ZERO. John Smith non si perse d'animo. Forte del suo lavoro affrontò il suo supervisore e gli spiegò che cosa aveva fatto ed ottenuto. Il supervisore lo guardò seriamente, ci pensò un attimo e poi sorrise. È vero, disse, è sempre zero per simmetria. Il Dr. John Smith si mise a piangere.

Il Prof. William Bird (altro nome di fantasia) ed io lavoravamo ad un problema di enumerazione di oggetti chimici e dei possibili pattern della loro funzionalizzazione. Il mio approccio era stato qualitativo ed aveva dato una soluzione che non aveva convinto il collega. Cominciammo un percorso tortuoso basato sui gruppi di permutazione che dopo molti giorni ci portò ad una soluzione elegante. La soluzione era identica alla mia. Mi permisi di esprimere una dose di insoddisfazione per il tempo perso. Il Prof. Bird mi rispose: "Before we thought it was that way, now we know it." D'impulso sarei ricorso ad una ritorsione fisica, ma ora,

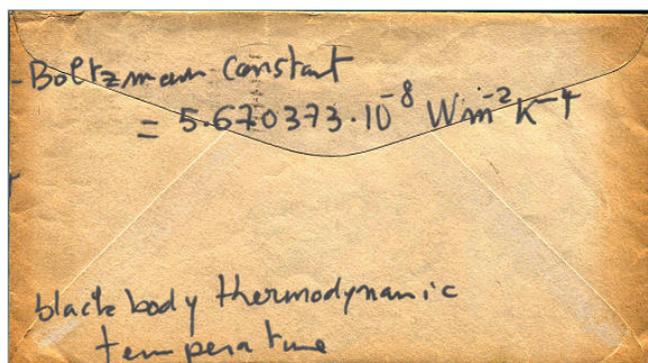


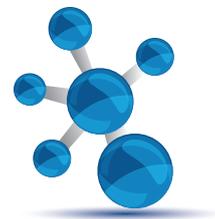
Fig. 3 - Back of the envelope pronta per un calcolo

più vecchio anche se non più saggio, penso che avesse ragione.

Ciò che vorrei argomentare è che, a mio modesto parere, la chimica teorica è e deve essere molto di più che la base della chimica computazionale. La chimica teorica deve essere *active thinking*, basata sulla trasformazione di concetti chimico-fisici in progettazione chimica. Richiede una comprensione della termodinamica classica e statistica, della quantistica sia meccanica sia chimica, delle loro approssimazioni, e, in definitiva, include tutto ciò che si può fare sul "retro di una busta" (*back of the envelope calculation*), Fig. 3.

Vorrei citare un famoso esempio di *back of the envelope calculation* che richiede di determinare se sia più caldo il paradiso o l'inferno. La temperatura del paradiso/cielo può essere calcolata in modo piuttosto accurato da dati disponibili. La nostra autorità è la Bibbia. Isaia 30:26 recita: "La luce della luna sarà come la luce del sole e la luce del sole sarà sette volte più viva, come la luce di sette giorni assieme...". Questo passaggio può essere interpretato nel senso che la radiazione ricevuta dal cielo/paradiso dal sole è 7 volte 7 o 49 volte più di quanto riceva la Terra. A ciò si aggiunge il contributo unitario della luna. Così il cielo/paradiso riceve $49+1=50$ volte la radiazione della Terra. La legge di Stefan-Boltzmann collega la temperatura di un oggetto con la quantità di radiazione ricevuta. Il suo uso in una *back of the envelope calculation* permette di prevedere che la temperatura del cielo/paradiso sia $498 \text{ }^\circ\text{C}$ più calda della Terra. Quindi il paradiso sarebbe di circa $525 \text{ }^\circ\text{C}$.

La temperatura esatta dell'inferno non può essere calcolata, ma deve essere inferiore a $444,6 \text{ }^\circ\text{C}$, la temperatura alla quale lo zolfo cambia da liquido



a gas. Infatti Apocalisse 21:8 recita: “Ma per i vili e gli increduli, gli abietti e gli omicidi, gl’immorali, i fattucchieri, gli idolàtri e per tutti i mentitori è riservato lo stagno ardente di fuoco e di zolfo”. Un lago di zolfo fuso significa che la temperatura dell’inferno deve essere inferiore al punto di ebollizione dello zolfo. Abbiamo, quindi, una temperatura del cielo/paradiso di 525 °C e una temperatura dell’inferno inferiore a 445 °C. Pertanto, il paradiso è più caldo dell’inferno [3]. Tralascero le implicazioni teologiche ed i problemi associati alla dissipazione del calore.

Come contro-esempio esplicativo, dove sarebbe stato necessario arricchire la discussione con *back of the envelope calculations*, prenderei la celeberrima discussione Smalley vs Drexler sulle nanotecnologie [4]. Il dibattito riguardò la fattibilità di costruire macchine molecolari in grado di assemblare “roboticamente” materiali e dispositivi molecolari manipolando singoli atomi o molecole. Il concetto era ed è al centro della concezione di nanotecnologia molecolare proposta da Drexler. Smalley sostenne che principi fisici fondamentali impediscono la loro costruzione. Smalley e Drexler spostarono il dibattito su un altro piano, scambiandosi accuse sull’influenza che la concezione di nanotecnologie dell’altro avrebbe avuto sul pubblico e che, in ultima analisi, avrebbe portato a minacciare il sostegno pubblico. La discussione fu un notevole successo di *audience*, ma trascese i normali toni usati in campo scientifico e per questo fu ampiamente criticata. Un approccio più quantitativo, sia pure per mezzo di *back of the envelope calculations*, avrebbe innalzato il livello della discussione.

Queste storie enfatizzano il fatto o la necessità di pensare prima e successivamente agire, o calcolare, o usare un computer. La teoria in chimica può prendere anche altre direzioni e soddisfare altre importanti necessità. In anni recenti si è venuta affermando una corsa al calcolo chimico quantistico, di dinamica molecolare, o di utilizzo di tecniche di *machine learning* che sta progressivamente diminuendo l’utilizzo dei principi primi della chimica. Questa tendenza non può essere contrastata. È possibile però aggiungere strumenti che permettano un’analisi approfondita, anche dei risultati computazionali.

Al momento mi vengono in mente tre possibili direzioni per lo sviluppo di modelli teorici, ma questi sono solo esempi. Il primo è lo sviluppo di approcci che permettano la standardizzazione ed elevino la riproducibilità dei calcoli e delle simulazioni. Illustrerei il problema ricordando come, ad esempio, la presenza di un gruppo metile possa modificare profondamente un sistema biologico, senza discutere la metilazione del DNA, un metile nel “posto giusto” può rendere un canale di membrana cellulare inattivo. Alternativamente, la sostituzione di un atomo metallico in una zeolite può modificare profondamente la dinamica delle specie chimiche intrappolate all’interno. In analogia, simulazioni con condizioni di lavoro minimamente diverse possono divergere grandemente nei risultati. Personalmente, la prima volta che ho incontrato una procedura in chimica computazionale è stato nel 1989 [5]. Procedure erano ovviamente presenti a molti livelli, ma il metodo G1 ed i suoi successori, mi sembrarono il sorgere dell’ordine, del metodo, del raziocinio. Il problema della standardizzazione del calcolo in campo chimico è da affrontare. Innumerevoli volte, chiamati a riprodurre un risultato presentato in letteratura, si sono incontrate difficoltà. Il problema non è limitato alla chimica computazionale. Portali, repositories e riviste stanno fiorendo per il deposito dati grezzi [6]. Il problema di protocolli e della certificazione è inerente alla chimica ed altro non è che la garanzia di ottenere la riproducibilità dei risultati. Con lo sviluppo del calcolo i sistemi chimici che si possono affrontare aumentano le loro dimensioni fino a rendere difficile il loro controllo per semplice ispezione. Le norme di certificazione della serie ISO 9000 sono universali. La loro applicabilità è valida per qualsiasi tipo di organizzazione. Le norme ISO 9000 definiscono principi generici che un’organizzazione deve seguire. È opportuno che norme analoghe vengano definite per la chimica computazionale, possibilmente in un *technical report* della IUPAC. Non credo che ciò sia sufficiente. Abbiamo perciò bisogno di strumenti teorici per valutare la robustezza del calcolo. Nel campo della dinamica molecolare, per esempio, è necessario investire risorse per sviluppare modelli semplici di analisi. Molto viene fatto a partire dalle tecniche derivate dalla *Principal Component Analysis*, che riduce

il numero di variabili che descrivono la dinamica e permette una comprensione più semplice delle fluttuazioni del sistema. Sicuramente altre tecniche possono essere ideate e sviluppate.

Un secondo approccio è lo sviluppo di metodi di mappatura. La mappatura può essere presentata in vari modi. Da un punto di vista generale permette di collegare diversi livelli di teoria. In pratica, direi, che permette di scegliere il modo migliore di rappresentare un sistema, senza includere nella sua descrizione caratteristiche che non aggiungono informazione o che ne diminuiscono l'impatto. L'esempio più semplice è probabilmente la scelta del sistema di coordinate. Un sistema a simmetria (quasi-)sferica è descritto bene in queste coordinate, ma non altrettanto bene in coordinate cartesiane. I processi di mappatura sono patrimonio della chimica teorica. La mappatura tra diversi livelli di complessità e di modellazione è un processo intrinseco alla chimica. Il chimico in modo naturale e costante esegue una mappatura dall'atomistico al macroscopico e dal macroscopico al molecolare. Più complessa è la mappatura tra livelli intermedi di risoluzione. La mappatura deve e può essere bi-univoca, dal nano al macro e dal macro al nano, passando per tutte le tutte scale ed i livelli intermedi. Quando scriviamo che l'energia potenziale di un legame è $1/2k(r-r_0)^2$ stiamo mappando una superficie di energia potenziale descritta quantisticamente dalle interazioni tra nuclei ed elettroni. La possibilità di questo *mapping* è permessa dalla approssimazione di Born-Oppenheimer. Quando usiamo la teoria del funzionale densità in chimica quantistica stiamo utilizzando un *mapping* nel quale il problema a multi-corpi dell'interazione tra gli elettroni è mappato ad un problema ad un corpo. La possibilità di questo *mapping* è permessa dai teoremi di Hohenberg-Kohn e loro sviluppi. La mappatura tra descrizioni quantistiche, molecolari, *coarse grain*, mesoscopica e macroscopica è cruciale per lo sviluppo metodologico in generale e lo diventa ancora di più in ambito di applicazioni di interesse pratico. Ideare e sviluppare nuovi metodi per tutti i tipi di mappatura è fondamentale. A questo scopo, la rappresentazione del sistema è determinante. È interessante osservare che il problema della rappresentazione dei dati è parte integrante del fiorente campo dell'intelligenza ar-

tificiale e precisamente del *machine learning* nella componente del *representation learning*, dove la rappresentazione dei dati è sviluppata dal calcolatore.

Un terzo approccio è lo sviluppo di modelli di *data science* e di intelligenza artificiale specifici per la chimica. In anni recenti una serie di metodi ben noti in campo chimico computazionale ha preso nuove vesti per l'analisi di grandi quantità di dati e la predizione di nuovi comportamenti/proprietà, sicuramente non solo in ambito chimico. Forse, sorprendentemente, proprio perché molte di queste tecniche sono ben note, il loro utilizzo non ha raggiunto i livelli di diffusione in campo chimico che sarebbe stato lecito attendersi. Una spiegazione semplice del motivo potrebbe essere che la chimica non ha le grandi quantità di dati che rendono un approccio "*machine learning*" vantaggioso rispetto al lavoro umano. Spiegazione ragionevole, ma non corretta. La chimica è grandi quantità di dati che sono razionalizzati in modo estremamente efficace. Il numero di Avogadro è un esempio banale. Ma anche alla nanoscala, dove i numeri di atomi/molecole sono minori, i dati sono moltissimi. Si pensi, per esempio, a *snapshots*/istantanee di un qualunque processo visualizzato nel tempo. Le fluttuazioni sono dati. Al di fuori del dominio puramente quantistico, a tempi lunghi tutte le fluttuazioni sono browniane, a tempi brevi tutto è balistico. Cosa sia "lungo" o "breve" dipende dal fenomeno. Le fluttuazioni (Fig. 4) contengono informazioni su come un sistema/molecola/oggetto

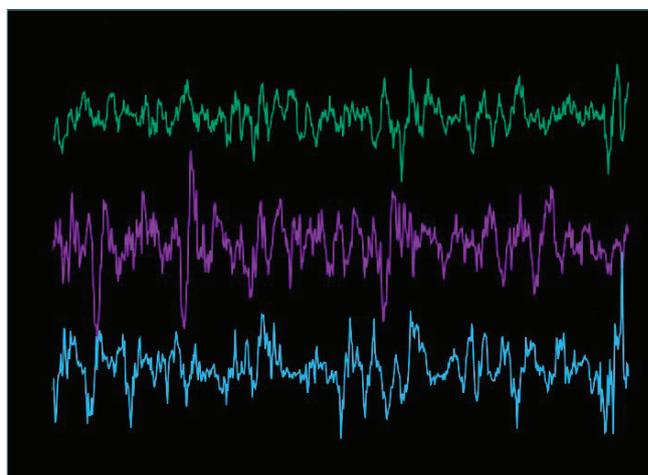
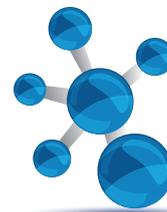


Fig. 4 - Molti segnali mostrano fluttuazioni che sono dovute all'interazione tra il sistema osservato e l'ambiente



chimico interagisce con altri oggetti chimici. Con nuove tecniche o nuovi modelli, l'analisi di fluttuazioni, che sono spesso eliminate come semplice rumore, può permetterci di costruire una comprensione più profonda dei fenomeni chimici. Mi piace concludere dicendo che la progettazione molecolare è la chimica di questo secolo e che la chimica teorica ne deve essere la controparte naturale. Senza chimica teorica una vera progettazione molecolare rimane una meta di difficile raggiungimento. Una buona stima sarà sempre meglio di una brutta simulazione. Per fare buone stime servono modelli robusti e generali ed il grande sviluppo della chimica computazionale presente in Italia può contribuire all'introduzione di tali modelli.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <http://www.dannen.com/decision/fermi.html>
- [2] S.K. Hanson, A.D. Pollington *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 2016, **113**, 8104.
- [3] <http://www.physics.usyd.edu.au/super/therm/tpteacher/jokes/heaven.html>
- [4] https://en.wikipedia.org/wiki/Drexler%E2%80%93Smalley_debate_on_molecular_nanotechnology
- [5] J.A. Pople, M. Head-Gordon, D.J. Fox, *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 5622.
- [6] <https://www.nature.com/sdata/policies/repositories>

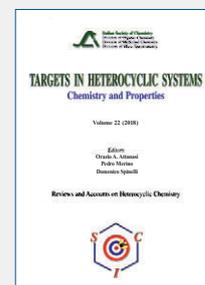
Recommending Theoretical Chemistry to All

The intent of this paper is to add to the long-standing debate of the usefulness (and meaning) of theoretical chemistry. In the process, the distinction between theoretical and computational chemistry should be firmly borne in mind. Both of them are foundational to chemistry and, by and large, stem from physical chemistry. I would like to argue that all of chemistry is theoretical and we need more of it in forms that can be far reaching both for disciplines with weak relations to chemistry and for practical applications. Italy is excellently positioned to drive the transformation of theoretical chemistry into a truly useful tool.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 22

È disponibile il 22° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli
http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_22_2018



Sono disponibili anche i volumi 1-21 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a manuela.mostacci@soc.chim.it