

Síntesis, propiedades y aplicaciones de puntos cuánticos a base de carbono

Andrea Rivera-Álvarez,^{1,2} Arianna Quesada-Ramírez,³ José Vega-Baudrit,^{1,4}
Sergio A. Paniagua.^{1,5*}

¹ Laboratorio Nacional de Nanotecnología, Centro Nacional de Alta Tecnología, San José, Costa Rica

² Escuela de Ingeniería Química, Universidad de Costa Rica, Sede Rodrigo Facio, San José, Costa Rica.

³ Faculté des Sciences de Montpellier, Place E. Bataillon, 34095 Montpellier, Francia

⁴ Escuela de Química, Universidad Nacional, Sede Omar Dengo, Heredia, Costa Rica

⁵ Sección de Química, Universidad de Costa Rica, Sede Occidente, Alajuela, Costa Rica

Synthesis, properties and applications of carbon-based quantum dots

Síntesi, propietats i aplicacions de punts quàntics a base de carboni

RECEIVED: 16 NOVEMBER 2020; ACCEPTED: 25 FEBRUARY 2021

ABSTRACT

Carbon-based quantum dots display optical and electronic properties (due to the quantum confinement effect and the presence of edge functional groups) that are of technological interest and can be used as biosensors, in drug delivery systems, in bioimaging applications to visualize cells and tissues and as photosensitizers, given the manifold of desirable properties in regards to photoluminescence, biocompatibility and low toxicity. This mini-review has the objective of summarizing in a concise manner a broad picture of the large amount of knowledge generated in the last 15 years, focusing in the most commonly reported applications, so that the topic is introduced to interested readers and serves as a starting guide to new researchers to the field.

Keywords: *Carbon quantum dots, CQDs, CNDs, GQDs,*

RESUMEN

Los puntos cuánticos a base de carbono muestran propiedades ópticas y electrónicas de interés tecnológico debido a su confinamiento cuántico y el efecto de los grupos funcionales en sus bordes. Pueden ser utilizados como biosensores, en liberación controlada de fármacos, en imagenología para visualización de células y tejidos, así como, agente fotosensibilizador debido a una gran variedad de propiedades deseables en términos de fotoluminiscencia, biocompatibilidad y baja toxicidad. La presente reseña corta tiene como objetivo sintetizar, de manera concisa y a grandes rasgos, una gran cantidad de conocimiento que se ha generado

en los últimos quince años, enfocándose en las aplicaciones más comúnmente reportadas, y así introducir el tema al lector interesado y encaminar a los nuevos investigadores de esta temática.

Palabras Clave: *Puntos cuánticos de carbono, CQDs, CNDs, GQDs,*

RESUM

Els punts quàntics a base de carboni mostren propietats òptiques i electròniques d'interès tecnològic a causa del seu confinament quàntic i l'efecte dels grups funcionals en les seves vores. Poden ser utilitzats com biosensors, en alliberament controlat de fàrmacs, en imatgeria per a visualització de cèl·lules i teixits, així com, agents fotosensibilitzadors degut a una gran varietat de propietats desitjables en termes de fotoluminiscència, biocompatibilitat i baixa toxicitat. La present ressenya curta té com a objectiu sintetitzar, de manera concisa i a grans trets, una gran quantitat de coneixement que s'ha generat en els darrers quinze anys, enfocant-se en les aplicacions més comunament reportades, i així introduir el tema al lector interessat i encaminar a els nous investigadors d'aquesta temàtica.

Paraules clau: *Punts quàntics de carboni, CQDs, CNDs, GQDs,*

*Corresponding author: spaniagua@cenat.ac.cr

INTRODUCCIÓN

El término *puntos cuánticos* se asocia principalmente con nanopartículas con diámetros menores a 10 nm, típicamente a base de un metal y un no metal (comúnmente del grupo 15 o 16), los cuales muestran propiedades ópticas distintas no solo de los materiales macroscópicos, sino también, de las correspondientes nanopartículas con tamaños mayores a 10 nm.¹ Esto se debe al confinamiento electrónico (también llamado confinamiento cuántico) debido al reducido tamaño de partícula², que para este tipo de materiales resulta en absorción de fotones típica en el UV cercano o el visible y fuerte emisión (alto rendimiento cuántico -razón de fotones emitidos entre los absorbidos) ajustable en todo el rango visible. Estos puntos cuánticos semiconductores fueron descubiertos en los años 80's del siglo XX³ y su síntesis, caracterización y usos se han venido desarrollando hasta llegar a aplicaciones comerciales y de laboratorio. En la actualidad, se investigan para aplicaciones electroópticas como lo son dispositivos fotovoltaicos (como tintes absorbentes de la luz solar), diodos emisores de luz (ya con aplicaciones comerciales como su uso en televisores QLEDs, por ejemplo), fotodetección, fotocatalisis y bioimagenología (como alternativa a las tinciones tradicionales para microscopía fluorescente).⁴⁻⁶

El abanico de aplicaciones para los puntos cuánticos es amplio, sin embargo, hay preocupación por el efecto en la salud y el ambiente con el uso y los desechos de estos materiales que incluyen iones metálicos como Cd^{2+} , Pb^{2+} así como algunos no metales como As^{3-} , Se^{2-} , y Te^{2-} considerados tóxicos.^{7, 8} Acá radica el interés en alternativas menos peligrosas, como lo son los puntos cuánticos a base de carbono (CQDs). Éstos fueron descubiertos en 2004 cuando investigadores purificaron el residuo de hollín producto de descarga de arco voltaico al sintetizar nanotubos de carbono y notaron propiedades fluorescentes inesperadas.⁹ Desde ese estudio a la fecha, ha habido gran progreso en la comunidad científica que busca sustituir los puntos cuánticos inorgánicos por puntos cuánticos de carbono que puedan proveer similares propiedades con síntesis sencillas, a bajo costo, usando precursores ampliamente disponibles, con fácil manejo de desechos, menor toxicidad y mayor biocompatibilidad, para el uso en áreas de medicina y energía principalmente, como se resume a continuación.

TIPOS DE PUNTOS DE CARBONO

Se pueden clasificar los puntos de carbono basados en carbono según su morfología en puntos cuánticos de grafeno (GQDs), nanopuntos de carbono (CNDs) y puntos de polímero (PDs), según se ve en la Fig. 1.

Los puntos cuánticos de grafeno (GQDs) poseen una o más láminas de grafeno conectadas por grupos químicos en sus bordes y muestran estructura cristalina. Éstos se han sintetizado de varias maneras, incluyendo método electroquímico usando grafito¹¹ y también, utilizando óxido de grafeno como precursor.¹² Los nanopuntos

de carbono (CNDs) son en general esféricos, están divididos en nanopartículas de carbono y no tienen una red cristalina.¹³ Una de las rutas más comunes a partir de grafito es la oxidación con ácidos concentrados,¹⁴ pero también es posible su obtención mediante una deshidratación seguida de una carbonización.¹⁰ A los puntos de polímeros (PDs) se les ha llamado así por tener como precursores polímeros o estar pasivados con polímeros (tipo *core-shell*, donde la carcasa es polímero). Entre el 2012 y el 2014 se dieron investigaciones sobre puntos de polímeros de carbono no conjugados. Liu y compañeros trabajaron con una ruta verde utilizando césped como materia prima para detección de iones de cobre (II).¹⁵ Qiao y otros, estudiaron cómo controlar el tamaño a través del uso de nanoesferas huecas de carbono y sílice¹⁶. Zhu y colaboradores investigaron las rutas de cómo obtener polímeros no conjugados fluorescentes y el ensamblaje de GQDs con surfactantes poliméricos para generar PDs.^{17, 18}

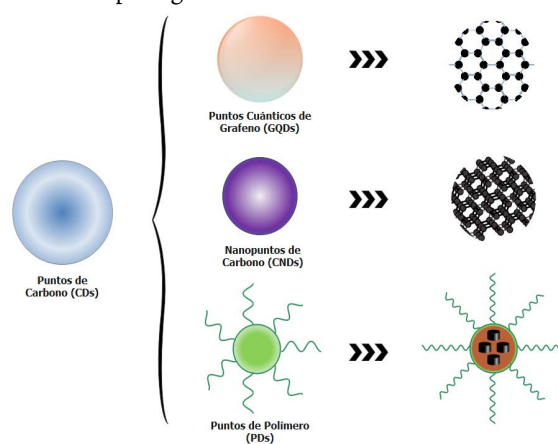


Figura 1. Tipos de puntos cuánticos de carbono. Basado en Zhu et al.¹⁰

SÍNTESIS

Los CQDs se pueden obtener mediante dos rutas, de abajo hacia arriba (*Bottom – Up*) en la cual se construyen las partículas a partir de moléculas orgánicas pequeñas; y de arriba hacia abajo (*Top – Down*) en la cual se rompen partículas más grandes, como lo pueden ser nanotubos, carbón activado y grafito, para obtener otras más pequeñas (Fig. 2).

De arriba hacia abajo (Top – Down)

El primer reporte de puntos cuánticos fue producto de una síntesis de fragmentos de nanotubos de carbono de pared simple mediante descarga de arco de cilindro de grafito, con separación por medio de una electroforesis.⁹ Métodos comunes actualmente para la síntesis de arriba hacia abajo incluyen: ablación por láser –remoción de nanomateriales por un haz;²⁴ síntesis electroquímica –que ha ganado popularidad en los últimos años debido a su bajo costo y alta productividad,^{25, 26} exfoliación a partir de grafito^{27, 28} y descomposición de polisacáridos y material celulósico.¹⁹ Los puntos de carbono obtenidos con estos métodos tienen estructuras sp^2 perfectas, pero tienen escasas propiedades luminiscentes.²⁰ Otras materias primas que se mencionan en la literatura como

precursores incluyen las barras de carbono,¹¹ fibras de carbono,²¹ carbono negro,²² y hollín de vela.²³

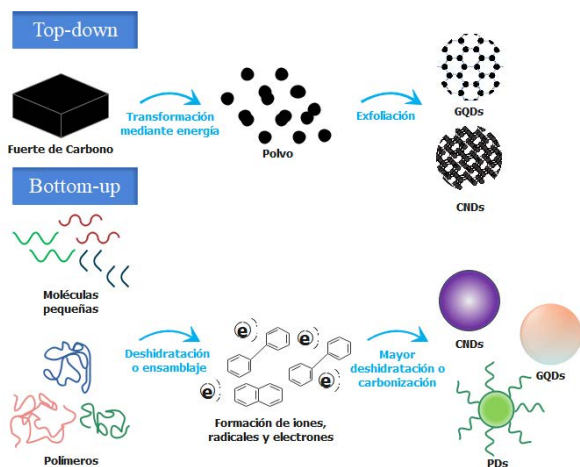


Figura 2. Síntesis de Puntos Cuánticos de Carbono. Basado en Zhu et al.¹⁰

De abajo hacia arriba (Bottom -Up)

En la síntesis de abajo hacia arriba ocurren reacciones químicas entre moléculas orgánicas bajo condiciones adecuadas, como lo puede ser en un reactor hidrotérmico (altas presiones y temperaturas), combustión térmica, o síntesis asistida por microondas o ultrasonido. Este tipo de síntesis en general son mejores para incorporar dopaje y resultan en puntos cuánticos con fluorescencia más intensa.^{20, 29} Se pueden sintetizar a partir de polímeros y moléculas pequeñas por medio de reacciones de deshidratación o carbonización y convertirse en nanopuntos de carbono (CNDs) o puntos de polímeros (PDs). Las moléculas utilizadas poseen grupos funcionales $-OH$, $-COOH$, $-C=O$, y $-NH_2$, los cuales se deshidratan a altas temperaturas¹⁰ o altas intensidades de radiación por láser pulsado.³⁰

Uno de los métodos más utilizados es el método hidrotérmico, en reactores cerrados, generalmente con temperaturas cercanas a 200°C por varias horas.³¹ Con esta ruta, Zhang y colaboradores obtuvieron puntos de carbono con una emisión de fluorescencia eficiente, por medio de una síntesis de solvatación térmica utilizando tetracloruro de carbono y amiduro de sodio.³² También se han obtenido puntos de carbono con un intenso espectro de fotoluminiscencia a partir de una pirólisis de ácido cítrico y etanolamina.³³ Éstos tienen en común la introducción de nitrógeno en la estructura, que generalmente resulta en fotoluminiscencia aumentada respecto a los no dopados como se detalla más adelante.

La pirólisis también puede ocurrir con calentamiento por microondas. Hay dos enfoques que se encuentran en la literatura: el uso de microondas domésticos, donde se fija la potencia y se hace la reacción tanto en recipientes abiertos como cerrados (en ambos casos sin control de temperatura y presión); y el uso de reactor irradiado con microondas. En el caso de reacción en recipientes abiertos, cuando se utiliza agua ocurre pérdida del medio acuoso por vaporización, con la posible pérdida de los precursores y productos en caso de

ser ebullición violenta. Sin embargo, dado su bajo costo y alta disponibilidad, se encuentra gran cantidad de ejemplos en la literatura;³⁴⁻³⁶ Recientemente Kasprzyk y coautores, estudiaron la diferencia en productos al usar el método del recipiente abierto vs. el recipiente cerrado con ácido cítrico y urea como precursores en medio acuoso.³⁷ Notaron diferencia en el color de los productos (verde y azul, respectivamente) debido a diferentes aductos fluorescentes que se formaron según la cantidad de agua disponible.

Purificación y pasivación de los puntos cuánticos

Essner y coautores recientemente publicaron una reseña muy detallada de artefactos y errores asociados a la presencia de impurezas fluorescentes que aparecen durante el proceso de síntesis de CQDs e incluyeron sus propios experimentos para discutir y comparar sistemáticamente, las técnicas de síntesis y purificación.³⁸ En sus experimentos de purificación con membranas de diálisis, notaron gran diferencia en el rendimiento cuántico del filtrado vs. el retenido, siendo éste mucho más alto para el filtrado (moléculas pequeñas) que para el retenido (puntos cuánticos), tal como ha sido reportado subsecuentemente.³⁹ Recomiendan usar membranas de diálisis con corte de 20 kDa para que en el retenido solo queden puntos cuánticos, en especial para los métodos bottom-up que no solo usan moléculas pequeñas como precursores sino que resultan en mayor cantidad de moléculas pequeñas. Sugieren cromatografía como el mejor método para separar las fracciones de una síntesis de CQDs.

Es común pasivar los puntos cuánticos de carbono para proteger sus grupos funcionales superficiales de su ambiente y así estabilizar sus propiedades a largo plazo. Incluso se reporta que la pasivación resulta en aumento en la fotoluminiscencia, y esta puede hacerse en un solo paso durante la síntesis o como una post-modificación.⁴⁰ Bourlinos y colaboradores fueron los primeros en modular la dispersabilidad de los puntos cuánticos usando diferentes sales orgánicas aminadas, con terminación polar y no polar como precursores que determinarían si el producto sería hidrofílico u organofílico respectivamente.⁴¹ Desde entonces se han usado funcionalizaciones con grupos carboxilo, hidroxilo, carbodiimida, organosilanos y otros, como lo reporta Konstantinos en forma tabulada.⁴⁰ Como ejemplo de funcionalización post-modificación, y el efecto en la fotoluminiscencia, Teng y coautores reportaron que, al reaccionar polietilenglicol (PEG) de diferentes pesos moleculares con la superficie de puntos cuánticos dopados con N, la fluorescencia sufría un ligero corrimiento hipsocrómico a excitación de 330 nm a la vez que incrementaban su intensidad fluorescente en el máximo de fluorescencia hasta 5 veces respecto a los CDs no funcionalizados al usar PEG con peso molecular de 20 kDa.⁴²

Por otra parte, Bao y colaboradores han estudiado cómo la oxidación en la superficie de los puntos cuánticos, modulada mediante el potencial aplicado durante la síntesis electroquímica, modifica la luminiscencia de éstos.⁴³ De acuerdo a sus análisis por XPS, los estados superficiales oxidados coinciden con emisión desplazada a mayores

longitudes de onda. Zheng *et al* notaron que al reducir los estados superficiales con borohidruro de sodio, se puede cambiar la fluorescencia de verde a azul,⁴⁴ un cambio reversible si se vuelve a oxidar y reducir, lo que complementa el entendimiento de que mientras más reducida la superficie, más emisión hacia el ultravioleta, y mientras más oxidado, más corrimiento hacia el infrarrojo.

DOPAJE DE PUNTOS DE CARBONO

El uso de dopaje con heteroátomos surgió como una estrategia para mejorar las propiedades ópticas y de transferencia de electrones ya que puntos cuánticos no dopados en general muestran baja fotoluminiscencia.^{20,45,46} El dopaje de los CDs se puede hacer con partículas metálicas y no metálicas, utilizando un precursor orgánico con el átomo dopante de interés, o en adición al precursor que no posee heteroátomos. Se ha observado un alto potencial en las partículas no metálicas debido al fácil proceso de dopaje y en especial a la similitud entre los tamaños atómicos. Los CDs dopados con heteroátomos de baja electronegatividad, como P, B y Se generalmente resultan en ligero corrimiento batocrómico de la fluorescencia respecto a los no dopados, mientras que dopaje con heteroátomos electronegativos como N y S resulta en significativos corrimientos hipsocrómicos.⁴⁷

El dopaje con nitrógeno es el más utilizado para modificar las propiedades de los CDs debido al alto rendimiento cuántico de los productos resultantes.

El mecanismo mediante el cual el dopaje modifica el comportamiento fotoemisivo es investigado actualmente. Messina y coautores compararon espectros de emisión para determinar que la fluorescencia es de tipo molecular, con excitación y relajación de electrones en estados intra-brecha asociadas a defectos superficiales, en lugar de entre banda y banda.⁴⁸ Bhattacharyya y colaboradores estudiaron el efecto de diferentes cantidades de nitrógeno introducido así como el tipo de nitrógeno (pirrólico, grafitico o piridínico) en la estructura final usando espectroscopía fotoelectrónica de rayos X.⁴⁹ Concluyen que el nitrógeno grafitico (terciario) es muy común a niveles intermedios de dopaje y es el causante del alto rendimiento cuántico reportado. Sun y su equipo argumentan que en el caso de sus GQDs, la elevada fotoemisión se debe a nueva transición $n \rightarrow \pi^*$ debida a los electrones sin compartir del N aromático incorporado en la estructura bidimensional.⁵⁰

Schneider y colaboradores argumentan que en el caso de la síntesis con ácido cítrico y etilendiamina para dopar con nitrógeno (en reactor hidrotermal cerrado) se forman fluoróforos derivados del ácido citrazínico simultáneos a puntos cuánticos que contienen esos fluoróforos anclados a su superficie, lo que explica el más alto rendimiento cuántico de los puntos cuánticos respecto a los fluoróforos libres (por estados superficiales que cambian la probabilidad de emisión radiativa) y también explica la emisión dependiente de la excitación observada en sus puntos cuánticos (debido a estados intrabrecha), algo que no presentan los fluoróforos libres (Fig. 3).⁵¹

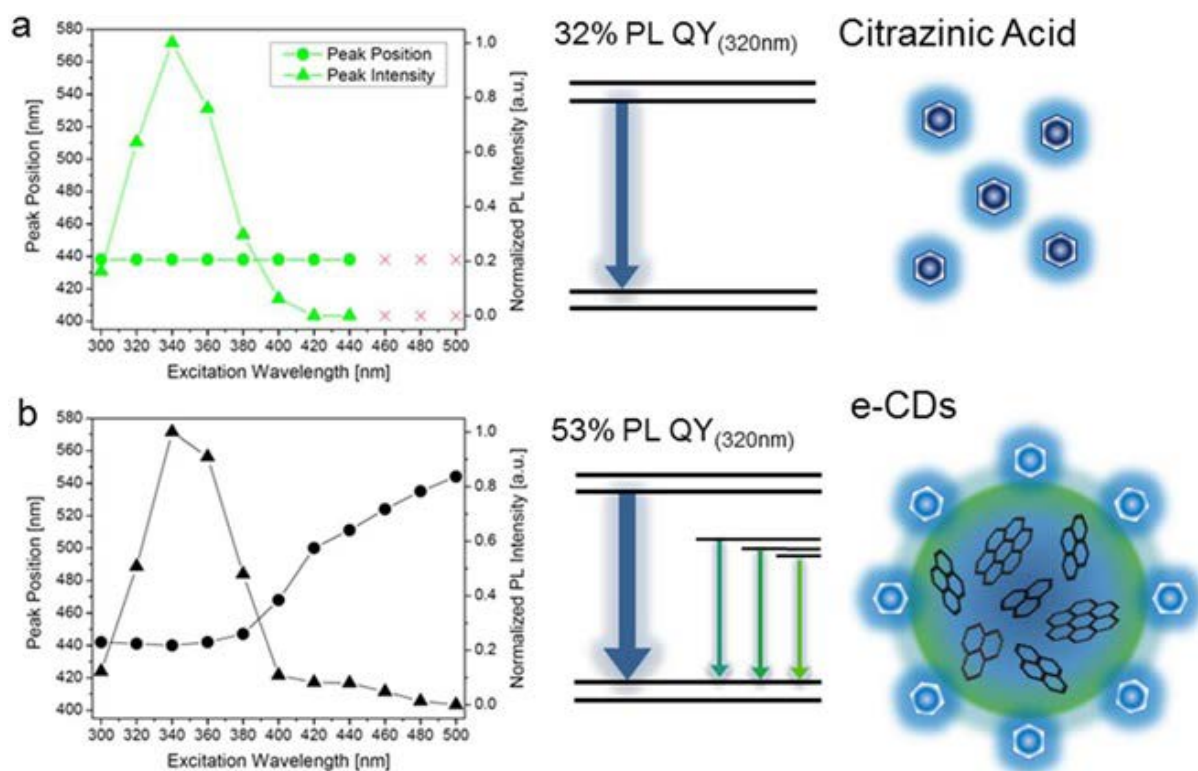


Figura 3. Comparación de la longitud de onda (círculos) y la intensidad de emisión (triángulos) al variar la excitación para ácido citrazínico (a) y para el producto de la síntesis hidrotermal usando ácido cítrico y etilendiamina (b). Se muestra además diagramas Jablonski simplificados que muestran con flechas de diferente grosor la intensidad relativa y el color de emisión. En el caso de los puntos cuánticos se muestra fluoróforos anclados a la superficie. Adaptado de Schneider *et al.* con permiso.⁵¹ Copyright 2017 American Chemical Society.

Al introducir el nitrógeno mediante un proceso electroquímico en el que el electrolito contenía moléculas nitrogenadas⁵², los CDs dopados emiten intensa luminiscencia de color azul (cerca de 425 nm) al ser irradiados por una lámpara con luz a una longitud de onda de 365 nm, en contraste a emisión verde a 473 nm en igualdad de condiciones pero sin incorporación del nitrógeno.⁵³ Wang *et al* reportan un aumento en el rendimiento cuántico de 15.8% con dopaje de nitrógeno comparado con 0.8% al no doparlos.⁴⁷

En el caso del uso de reactores de microondas se han sintetizado puntos de grafeno dopados con nitrógeno a partir de formamida con rendimiento cuántico de 29%.⁵⁴ Por otra parte, se ha utilizado ácido cítrico con grupos carboxilo para facilitar la deshidratación, carbonización y como fuente de carbono, con 1,2-etilendiamina como fuente de nitrógeno obteniéndose puntos de carbono con alta fotoluminiscencia.⁵⁵

Se ha reportado que el dopado con azufre realza la fotoluminiscencia de los CDs. Así por ejemplo, CDs que se prepararon a partir de citrato de sodio con tiosulfato de sodio en reactor hidrotérmal resultaron en un rendimiento cuántico de fluorescencia del 67%, uno de los valores más altos reportados para CDs.⁵⁶ El dopaje con silicio ha sido investigado para las aplicaciones en bioimágenes y como sensores multifuncionales. Su emisión se desplaza en gran medida hacia el azul en relación con la de CDs y alcanzan un rendimiento cuántico superior a 19%.⁵⁷ Otros dopajes con boro y fósforo han sido investigados por sus propiedades fluorescentes, debido a que también permiten mejorar el rendimiento cuántico.^{58, 59}

El dopaje con átomos metálicos modifica las propiedades ópticas de los CDs. El cobre aumenta la transferencia de electrones y las reacciones de foto-oxidación.⁶⁰ También, elementos como el zinc y el gadolinio han demostrado incrementar la intensidad de fluorescencia en el rango visible con excitación de luz UV-Vis.^{61, 62}

PROPIEDADES ÓPTICAS: ABSORBANCIA Y FLUORESCENCIA

Aunque los puntos de carbono tengan diversas estructuras, generalmente poseen propiedades ópticas similares en medio acuoso. Los GQDs generalmente muestran una extinción que decrece con la longitud de onda (según lo esperado para material gráfico), con presencia de un hombro $n \rightarrow \pi^*$ que puede estar entre 200 y 400 nm.^{14, 27, 63} Según Zhang *et al.*, la brecha de banda en GQDs hexagonales tiene un decrecimiento inversamente proporcional al tamaño de las partículas, en contraste a puntos cuánticos de semiconductores, donde lo hace inversamente proporcional al cuadrado del tamaño.⁶⁴ Los CNDs presentan además bandas de absorbancia en la región ultravioleta que se deben a transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de grupos funcionales con heteroátomos.¹⁰ Las bandas y hombros resultan de la distribución de tamaños, los grupos funcionales en la superficie, defectos y dopantes.

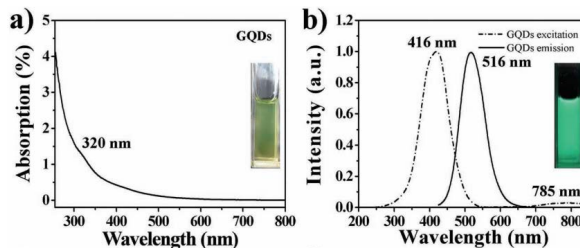


Figura 4. Propiedades ópticas de Puntos Cuánticos de Grafeno. a) Espectro Ultravioleta b) Espectro de fluorescencia. Reproducido con permiso de John Wiley & Sons.⁶⁵

Una de las principales características de los puntos de carbono es la fotoluminiscencia, que depende de la ruta de síntesis, química de la superficie, tamaño de los puntos, pH de la solución y del solvente.^{10, 20} La fluorescencia de los puntos cuánticos más comunes está entre los colores azul y verde, sin embargo, algunos poseen emisión óptica en regiones de longitud de onda larga.¹¹ Como ejemplo, en la Fig. 4 los GQDs luminiscentes verdes se obtuvieron mediante un método solvotérmico de dos pasos y de separación, empleando N,N-dimetilformamida como disolvente.⁶⁵ En el espectro UV-Vis, el hombro se halla en 320 nm en GQDs. En el espectro de fluorescencia, las GQDs tienen longitudes de onda de excitación y emisión óptimas a 416 nm y 516 nm, y muestran un color verde bajo una lámpara UV. Por otra parte, Kim y colaboradores aislaron diferentes tamaños de GQDs (usando óxido de grafeno reducido) mediante filtración y diálisis, con diámetros de 5-35 nm.⁶⁶ Observaron que la forma de la banda de fotoluminiscencia cambia significativamente con el tamaño de partícula, donde 17 nm de diámetro parece ser el límite para la tendencia esperada por confinamiento cuántico pues a mayores diámetros más bien aumenta nuevamente la brecha.

TOXICIDAD

Chen y colaboradores recientemente hicieron una revisión de las aplicaciones biomédicas, donde se resumen hallazgos respecto a la toxicidad de los GQDs y CNDs.⁶⁷ Los CNDs se reportan como no tóxicos para línea celular NCI-H460 (de pulmón humano) mientras se mantenga la concentración por debajo de 340 mM.⁶⁸ Chong y coautores reportaron GQDs PEG-ilados de 0.5-1.0 nm de altura (según microscopía de fuerza atómica) y 3-5 nm de diámetro (según microscopía de transmisión electrónica) obtenidos mediante tratamiento de grafeno con ácidos fuertes.⁶⁹

A estos se les hizo una batería de pruebas para determinar toxicidad *in vitro* e *in vivo*. Análisis de viabilidad celular con ensayo WST-1, apoptosis celular, producción de lactato deshidrogenasa y niveles de especies reactivas de oxígeno verificaron buena biocompatibilidad de los GQDs PEG-ilados. En pruebas *in vivo* en ratones, los GQDs no interfirieron con el crecimiento y apariencia de los órganos, ni los análisis sanguíneos. Estas mismas dosis, pero de óxido de grafeno PEG-ilado (de tamaño micrométrico) se aplicaron también a ratones, y en

contraste con estas otras partículas se reportaron 25% de muertes de animal.

También se han probado diferentes tipos de puntos de carbono a partir de nanotubos de carbono y grafito en líneas celulares de riñón humano, con diferentes concentraciones, pudiéndose observar que no hay una reducción significativa en la viabilidad celular para células tratadas con concentraciones hasta 0.25 mg/mL.⁷⁰ En el mismo estudio, en pruebas *in vivo* de biodistribución y toxicología de los puntos de carbono en ratones, no se evidenció toxicidad alguna.

APLICACIONES

Las aplicaciones que se les pueden dar a los puntos de carbono se basan en su tamaño, forma, superficie, grupos funcionales y dopaje. Por ejemplo, cuando se cortan las láminas de grafito en diferentes direcciones a través de la estructura cristalina se obtiene diferentes tipos de bordes, estos tipos de bordes juegan un papel importante en las propiedades electrónicas, magnéticas y ópticas de los puntos cuánticos de grafito, pero la energía de fotoemisión está relacionada también con la presencia de grupos funcionales de oxígeno.¹⁰ Los puntos de carbono tienen aplicaciones en administración de fármacos, remediación ambiental y en energía, esto es gracias a su tamaño, la biocompatibilidad, su eficiencia foto y electro catalítica, como se resume a continuación.

Aplicaciones Biomédicas: Imagenología y Terapéutica

Respecto a sus contrapartes inorgánicas, los CQDs ofrecen en general mejor biocompatibilidad y menor toxicidad, y no solo pueden poseer alto rendimiento cuántico dependiendo de su composición y dopaje sino que también generalmente emiten con dependencia de la excitación, lo que les da flexibilidad en sus aplicaciones debido a la gran variedad de fuentes y filtros disponibles en bioimagenología.¹⁹ Aprovechando que estas pequeñas partículas se internan dentro de algunas células por endocitosis mediada por caveolas,⁷¹ se ha buscado visualizar estas células por fluorescencia. Así por ejemplo, Nandi y colaboradores demostraron imágenes de células de ovario de hámster chino con emisión dependiente de la excitación (Fig. 5).⁷²

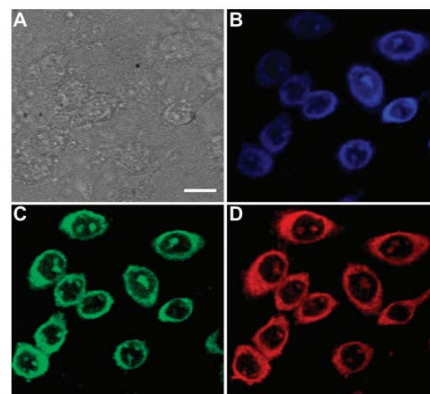


Figura 5. Imágenes de microscopía de campo claro y confocal fluorescente de células de ovario de hámster chino tratadas con vesículas de fosfatidilcolina teñidas con puntos de carbono ambifílicos. (A) Campo claro (B) Exc 405 nm/ Em 525/30 nm (C) Exc 488 nm/ Em 525/30 nm (D) Exc 561 nm/ Em 641/40 nm. Escala corresponde a 10 nm. Reproducido con permiso de The Royal Society of Chemistry.⁷²

Yang *et al* fueron de los primeros en demostrar que CQDs PEGilados pueden visualizarse mediante fluorescencia transdermal luego de inyección intravenosa *in vivo* en ratones, luego de 3 h, solo en el sistema urinario se notó fluorescencia, sugiriendo excreción urinaria de los puntos cuánticos, lo esperable para nanopartículas recubiertas con polietilenglicol.⁷³ En el caso de inyección subcutánea en una extremidad frontal, usando CQDs dopados con ZnS, se notó movimiento de las partículas en el sistema linfático más lento que el observado con puntos cuánticos de semiconductores, pero con fluorescencia adecuada para ensayos biomédicos.

Zheng y colaboradores usaron CQDs (preparados con D-glucosa y ácido L-aspartico como precursores) que mostraron alta selectividad y enriquecimiento en células de glioma C6.⁷⁴ Los autores no reportaron esta selectividad con otros aminoácidos como precursores, mientras con los puntos cuánticos a base de ácido L-aspartico, se logran capturar imágenes de fluorescencia *in vivo* (Fig. 6) con buen contraste luego de 15 min de inyección, lo que demuestra la acumulación diferencial en este tipo de tejido y su posible aplicación en el diagnóstico de este tipo de tumor.

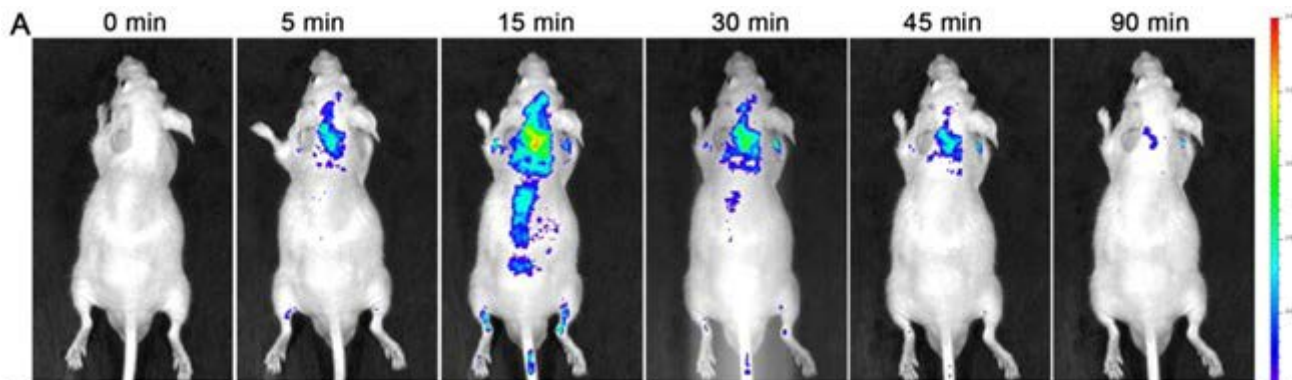


Figura 6. Imágenes *in vivo* de ratones con glioma luego de inyección intravenosa de puntos cuánticos al transcurrir el tiempo luego de inyección. Adaptado con permiso de Zheng *et al.*⁷⁴ Copyright 2015 American Chemical Society.

Se ha demostrado el uso de puntos cuánticos de grafeno como parte de un sistema para la administración eficiente de fármacos, que además permite el monitoreo en tiempo real de la liberación del fármaco debido a la diferencia de intensidades de la emisión del fármaco y los puntos cuánticos mediante Transferencia de Energía de Resonancia Förster (FRET), tal como se muestra en la Fig. 7. Este fenómeno se produce entre los CDs en el estado excitado y el receptor en el estado fundamental: el espectro de emisión de los CDs se superpone con el espectro de absorción del receptor, el cual luego emite a otra longitud más larga. Los GQDs sirven como acarreadores del fármaco modelo doxorubicina (DOX); el GQD sirve de donador para FRET y el DOX como aceptor. El péptido TAT se ancla al GQD PEG-ilado para facilitar el transporte internuclear de este sistema. Con excitación a 405 nm, el FRET ocurre entre el GQD y el DOX con emisión a 565 nm. Sin el DOX, los GQDs fluorescen a 515 nm. Así, es posible monitorear la liberación en tiempo real. En comparación con los sistemas FRET convencionales, los sistemas FRET basados en CDs superan inconvenientes como el fotoblanqueo.⁷⁵

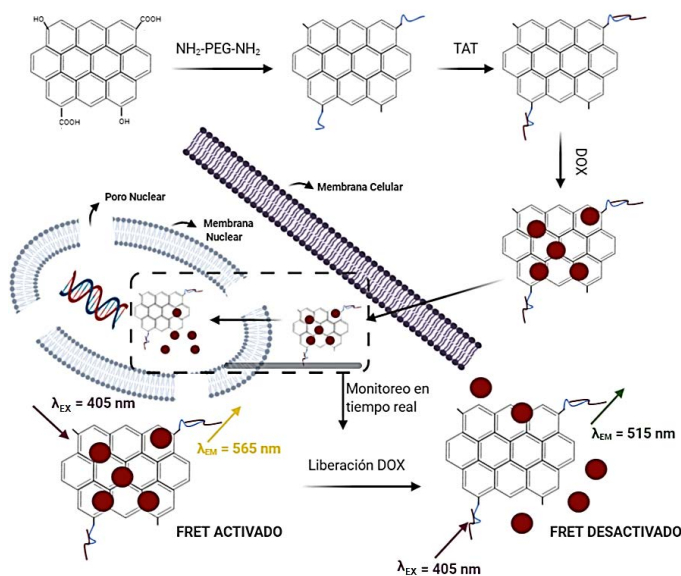


Figura 7. Ilustración esquemática del sistema FRET basado en GQDs para la administración dirigida a la energía nuclear que permite el seguimiento en tiempo real del proceso de liberación del fármaco. Basado en Chen et al.⁷⁶

En la Fig. 8 se ve la aplicación de esta técnica FRET con GQDs en células HeLa. Luego de 2 h de incubación, la señal FRET del DOX aún se ve clara, mientras que la fluorescencia de los GQDs no se ve, lo que indica que el DOX no se ha librado de los GQDs. Pero luego de 8 h de incubación, se nota decrecimiento en la fluorescencia naranja FRET del DOX, acompañada de incremento en la fluorescencia de los GQDs, que se nota distribuida solo en el núcleo de las células, por lo que la liberación ha ocurrido solo en el núcleo (con excitación a 488 nm se puede ver la locación del DOX pues su señal en el canal FRET ya es bastante disminuida). La liberación dentro del núcleo puede deberse a la irrupción de la

interacción π/π del DOX/GQD-PEGilado por parte de los nucleótidos presentes en el núcleo.

Otra potencial aplicación es en terapia contra tumores e infecciones. Este tema fue recientemente reseñado por Du y colaboradores,⁷⁷ y como ejemplo específico, se menciona el estudio efectuado por Lan y colaboradores,⁷⁸ quienes demostraron terapia fototérmica mediante CQDs codopados con S y Se, que mostraron gran coeficiente de absorción bifotónica (comparable a la de nanopartículas de oro), haciendo posible una reemisión en el infrarrojo cercano luego de excitación bifotónica, lo que se comprobó in vivo e in vitro. Recientemente, Kuo et al. hicieron uso de la alta sección transversal bifotónica de CNDs funcionalizados con aminas para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), que utilizaron para desactivar *S. aureus* resistente a meticilina.⁷⁹ Łoczechin y colaboradores demostraron en ensayos *in vitro*,⁸⁰ que puntos cuánticos de carbono a base de ácido cítrico y etilendiamina que luego son funcionalizados con ligandos derivados de ácido borónico son efectivos para interactuar con receptores de entrada (proteína S) del coronavirus humano HCoV-229E, y evitar así su entrada en las células humanas; además, también hay acción inhibitoria durante el paso de replicación. Garg y coautores argumentan que CNDs funcionalizados con grupos que contengan triazol (TFH-CNDs)⁸¹ pueden servir en el tratamiento contra el coronavirus humano SARS-CoV-2 que está afectando actualmente a millones de personas a nivel global. Su empuje para que otros investigadores se animen a usarlos es que además de la estabilidad termodinámica conferida por el núcleo heterocíclico aromático, se sabe que derivados con triazol son potentes inhibidores de coronavirus humanos mediante el bloqueo de enzimas virales tales como 3CLpro y helicasa, las cuales son importantes para replicación viral.⁸² En estudios relacionados con otros virus (pseudorabia y virus sindrómico reproductivo/respiratorio porcino), se ha comprobado que ciertos CQDs estimulan las células para producir más interferones que sirven de defensa contra virus.⁸³ Similares resultados promisorios fueron reportados por Ting y colaboradores al usar puntos cuánticos catiónicos con curcumina y ácido cítrico como precursores para inhibición de replicación de virus de diarrea epidémica porcina.⁸⁴

APLICACIONES EN SENSORES

Las propiedades ópticas de los CNDs son aprovechables en el desarrollo de sensores ópticos para metales pesados basados en principios colorimétricos, de absorbancia y fotoluminiscencia.⁸⁵ En la desactivación de fluorescencia o *quenching*, la emisión de los CNDs fotoexcitados se ve disminuida por algún mecanismo como puede ser la absorción por parte de iones metálicos que absorben a esa longitud de onda, donde la disminución de intensidad es proporcional a la concentración de los iones desactivantes, como lo demostró Zheng et al. para cromo (VI) (ver Fig. 9).⁸⁶

Wang y colaboradores⁸⁷ reportan un método de detección de aguas contaminadas por mercurio empleando

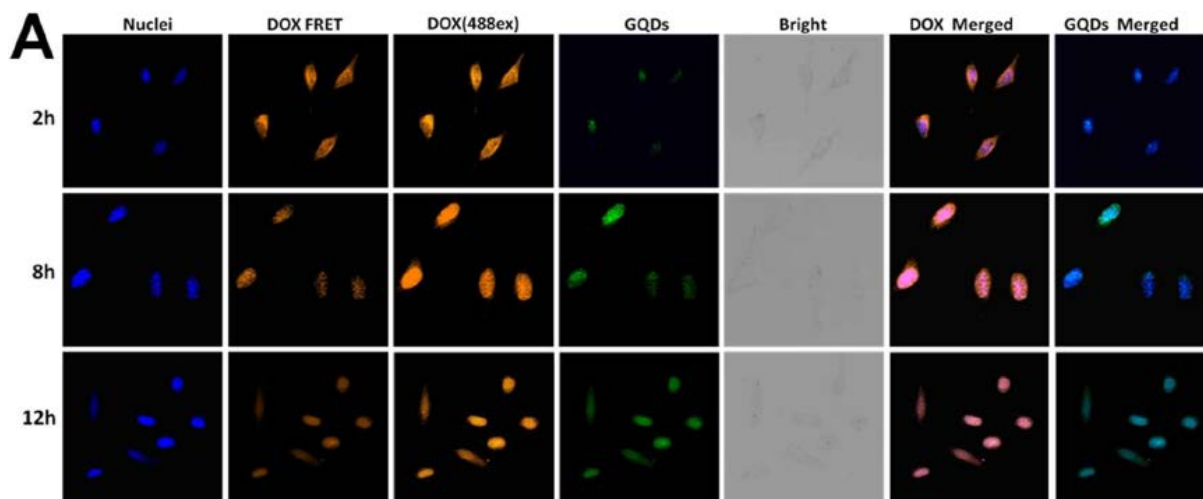


Figura 8. Imágenes de microscopía de fluorescencia confocal de células HeLa tratadas con DOX/GQD-PEG/TAT a diferentes tiempos de incubación y en diferentes canales, con excitación de 405 nm a menos que se indique lo contrario: DOX FRET: 565-595 nm, DOX(488 Ex): 565-595 nm, GQDs: 485-515 nm. Reproducido con permiso de The Royal Society of Chemistry.⁷⁶

CDs dopados con azufre. El mercurio experimenta una reacción formando un “complejo” con grupos carboxilo y grupos hidroxilo en la superficie de los S-CND, provocando que los S-CND se aglomeren y aumenten la transición no radiativa de los electrones, disminuyendo la intensidad de la fluorescencia. Por otro lado, la activación de fluorescencia se ha notado en ciertos casos con ayuda de iones pesados, por ejemplo, Gao *et al* notaron que los iones Ag^+ mejoran la intensidad de fotoluminiscencia, mediante la reducción de los iones plata y la aparición de conglomerados de plata que aumentan la absorción de luz y por tanto la emisión.⁸⁸

En la transferencia de electrones foto-inducida (PET por sus siglas en inglés) ocurre la transferencia de electrones entre los CNDs fotoexcitados y un ion coordinado. El complejo formado presenta menor fluorescencia que en ausencia del ion, como lo demuestra Liu y colaboradores para el análisis de Cu^{2+} .⁸⁹ Los sistemas de emisión dual radiométrica se basan en cambios en la proporción de la intensidad de la fluorescencia (correspondiente a dos longitudes de onda de emisión) entre la ausencia y la presencia del analito objetivo, estos sistemas no requieren la expansión del diseño molecular, ni de largas metodologías de síntesis.

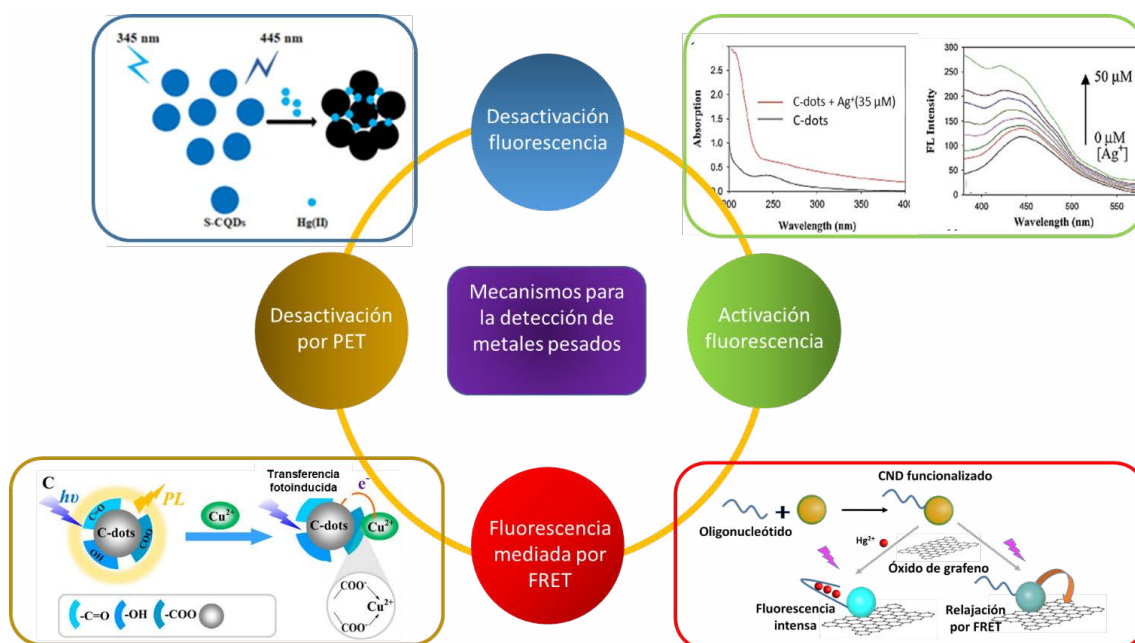


Figura 9. Mecanismos de detección de metales pesados con CNDs para los ejemplos discutidos arriba. Imágenes reproducidas con permiso de The Royal Society of Chemistry⁸⁸ y de American Chemical Society (Copyright 2018)⁸⁹ y basadas en Wang, *et al.*⁸⁷ y Cui, *et al.*⁹⁰

También se ha usado la transferencia de energía de resonancia Förster (FRET) para análisis de metales pesados, como el caso de detección de mercurio(II) usando puntos de carbono cuya fluorescencia es inhibida por FRET debido al óxido de grafeno utilizado como receptor: la presencia del mercurio(II), que se acopla a los puntos cuánticos funcionalizados con un oligonucleótido rico en timina, inhibe el FRET.⁹⁰

APLICACIONES EN ENERGÍA

Gran parte de las aplicaciones en energía de los puntos cuánticos basados en carbono hacen uso de la fotoluminiscencia. Así por ejemplo, en celdas solares orgánicas basadas en politiofeno y derivado soluble de buckminsterfullereno, donde la absorción está limitada a solo una porción del espectro visible, los CNDs son útiles para absorber energías más altas y luego fluorescer en la porción que sí es absorbida por la celda solar; Huang, *et al* reportaron 12% de incremento en rendimiento al usar esta estrategia.⁹¹ En cuanto a emisores de luz, haciendo uso de la conversión descendiente, Kwon y colaboradores demostraron obtención de luz roja en film de CNDs/polimetilmetacrilato de 20 cm x 20 cm a partir de excitación ultravioleta, la cual en combinación con luz azul produce luz blanca.⁹²

Se ha estudiado además el uso de CQDs en esquemas fotocatalíticos ya que es un material eficiente en absorción de luz, con poca toxicidad y estable, lo que hace que pueda ser utilizado en conversión y almacenamiento de energía solar. Martindale y colaboradores, efectuaron una síntesis térmica de CNDs con ácido cítrico como precursor, con un diámetro promedio de 6.8 ± 2.3 nm según TEM, y una eficiencia cuántica de 2.3% con excitación de 360 nm.⁹³ Al acoplarlo con un catalítico a base de níquel (ver Fig. 10), lograron obtener hasta $398 \mu\text{molH}_2(\text{gCND})^{-1} \text{h}^{-1}$ con una frecuencia de recambio (TOF_{Ni}) de 41h^{-1} bajo intensidad de 1 sol, valores similares a otros reportados con otros sensibilizadores de mayor costo y toxicidad y con menor estabilidad.

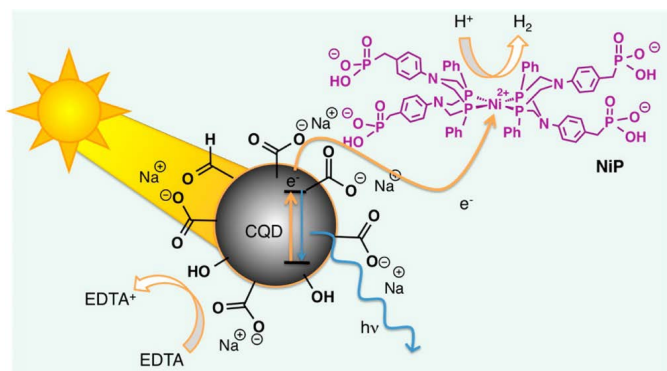


Figura 10. Producción de hidrógeno usando sistema CND-catalítico de níquel. Los electrones fotoexcitados del CND se transfieren al catalítico donde reducen los protones. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) reduce los huecos fotoinducidos en los CNDs. Reproducido con permiso de la American Chemical Society (permiso de reuso adicional debe dirigirse a la ACS).⁹³

Se han hecho diferentes estudios para aplicaciones de los CQDs en polímeros conductores para aplicaciones electrónicas, desde síntesis de polianilina usando puntos cuánticos como generadores de radicales libres -sin la necesidad de utilizar agentes oxidantes,⁹⁴ hasta su uso para modificar propiedades eléctricas.⁹⁵ Xie *et al.* reportaron que la introducción de CNDs a nanocompositos de polipirrol/titania resulta en decrecimiento significativo de la resistencia óhmica con el aumento simultáneo de la capacitancia específica: este sistema funciona como electrodo para ultracapacitores, y al remover los nanotubos de titania se puede preparar un electrodo supercapacitor flexible.⁹⁶ Hong y coautores usaron nanocompositos de GQDs con $\text{Ni}(\text{OH})_2$ como electrodos para supercapacitores en tela de carbono que podrían usarse como almacenadores de energía electroquímica, donde los GQDs aumentan la conductancia del composito más allá de la del óxido metálico solo.⁹⁷ Momburú *et al.* reportaron la modulación del transporte eléctrico en compositos polianilina/puntos cuánticos de óxido de grafeno.⁹⁸ La adición de los puntos cuánticos mejora el grado de cristalinidad de las fibras de polianilina a la vez que decrece la conductividad. Este tipo de sistemas podría usarse para modular la conductividad de compositos.

CONCLUSIONES

Luego de examinar el compendio de artículos que se referencian en este artículo, se puede concluir que los CQDs tienen gran potencial, encontrándose aplicaciones en varias tecnologías de interés actual. No obstante, para determinar cuál es el punto cuántico apropiado para una aplicación específica, es necesario entender los diferentes tipos de puntos cuánticos que se han generado, sus métodos de síntesis, purificación, pasivación, propiedades fotofísicas y de biocompatibilidad. Tomando en cuenta la aplicación, el equipo y precursores disponibles para síntesis, y la accesibilidad a métodos de caracterización adecuados, se pueden generar los puntos cuánticos apropiados para cada caso. El presente artículo ha buscado servir de guía de iniciación para que alguien nuevo en la temática tenga un punto de partida amplio de estos materiales y pueda luego contribuir al conocimiento de los puntos cuánticos, optimizar sus propiedades, buscar nuevas aplicaciones y consolidar otras para el beneficio de la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

S.A.P. agradece el financiamiento por parte de Office of Naval Research Global (USA) premio N62909-20-1-2031.

REFERENCIAS

1. Murray, C. B.; Kagan, C. R.; Bawendi, M. G., Synthesis and Characterization of Monodisperse Nanocrystals and Close-Packed Nanocrystal As-

- semblies. *Annual Review of Materials Science* **2000**, *30* (1), 545-610.
2. Ashoori, R. C., Electrons in artificial atoms. *Nature* **1996**, *379* (6564), 413-419.
 3. Ekimov, A.; Onushchenko, A., Quantum size effect in the optical-spectra of semiconductor micro-crystals. *Soviet Physics Semiconductors-USSR* **1982**, *16* (7), 775-778.
 4. Kairdolf, B. A.; Smith, A. M.; Stokes, T. H.; Wang, M. D.; Young, A. N.; Nie, S., Semiconductor Quantum Dots for Bioimaging and Biodiagnostic Applications. *Annual Review of Analytical Chemistry* **2013**, *6* (1), 143-162.
 5. Bera, D.; Qian, L.; Tseng, T.-K.; Holloway, P. H., Quantum Dots and Their Multimodal Applications: A Review. *Materials* **2010**, *3* (4), 2260-2345.
 6. Martynenko, I. V.; Litvin, A. P.; Purcell-Milton, F.; Baranov, A. V.; Fedorov, A. V.; Gun'ko, Y. K., Application of semiconductor quantum dots in bioimaging and biosensing. *Journal of Materials Chemistry B* **2017**, *5* (33), 6701-6727.
 7. Hardman, R., A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. (0091-6765 (Print)).
 8. Filali, S.; Pirot, F.; Miossec, P., Biological Applications and Toxicity Minimization of Semiconductor Quantum Dots. *Trends in Biotechnology* **2020**, *38* (2), 163-177.
 9. Xu, X.; Ray, R.; Gu, Y.; Ploehn, H. J.; Gearheart, L.; Raker, K.; Scrivens, W. A., Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (40), 12736-12737.
 10. Zhu, S.; Song, Y.; Zhao, X.; Shao, J.; Zhang, J.; Yang, B., The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective. *Nano research* **2015**, *8* (2), 355-381.
 11. Li, H.; He, X.; Kang, Z.; Huang, H.; Liu, Y.; Liu, J.; Lian, S.; Tsang, C. H. A.; Yang, X.; Lee, S. T., Water-soluble fluorescent carbon quantum dots and photocatalyst design. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (26), 4430-4434.
 12. Zhu, S.; Zhang, J.; Qiao, C.; Tang, S.; Li, Y.; Yuan, W.; Li, B.; Tian, L.; Liu, F.; Hu, R., Strongly green-photoluminescent graphene quantum dots for bioimaging applications. *Chemical communications* **2011**, *47* (24), 6858-6860.
 13. Nie, H.; Li, M.; Li, Q.; Liang, S.; Tan, Y.; Sheng, L.; Shi, W.; Zhang, S. X.-A., Carbon dots with continuously tunable full-color emission and their application in ratiometric pH sensing. *Chemistry of Materials* **2014**, *26* (10), 3104-3112.
 14. Ye, R.; Xiang, C.; Lin, J.; Peng, Z.; Huang, K.; Yan, Z.; Cook, N. P.; Samuel, E. L.; Hwang, C.-C.; Ruan, G., Coal as an abundant source of graphene quantum dots. *Nature communications* **2013**, *4*, 2943.
 15. Liu, S.; Tian, J.; Wang, L.; Zhang, Y.; Qin, X.; Luo, Y.; Asiri, A. M.; Al-Youbi, A. O.; Sun, X., Hydrothermal treatment of grass: a low-cost, green route to nitrogen-doped, carbon-rich, photoluminescent polymer nanodots as an effective fluorescent sensing platform for label-free detection of Cu (II) ions. *Advanced materials* **2012**, *24* (15), 2037-2041.
 16. Qiao, Z. A.; Huo, Q.; Chi, M.; Veith, G. M.; Binder, A. J.; Dai, S., A "Ship-In-A-Bottle" Approach to Synthesis of Polymer Dots@ Silica or Polymer Dots@ Carbon Core-Shell Nanospheres. *Advanced materials* **2012**, *24* (45), 6017-6021.
 17. Zhu, S.; Zhang, J.; Wang, L.; Song, Y.; Zhang, G.; Wang, H.; Yang, B., A general route to make non-conjugated linear polymers luminescent. *Chemical communications* **2012**, *48* (88), 10889-10891.
 18. Zhu, S.; Wang, L.; Li, B.; Song, Y.; Zhao, X.; Zhang, G.; Zhang, S.; Lu, S.; Zhang, J.; Wang, H., Investigation of photoluminescence mechanism of graphene quantum dots and evaluation of their assembly into polymer dots. *Carbon* **2014**, *77*, 462-472.
 19. Jelinek, R., Carbon Quantum Dots. In *Synthesis, Properties and Applications*, Springer, Cham: Switzerland, 2017.
 20. Xu, Q.; Kuang, T.; Liu, Y.; Cai, L.; Peng, X.; Sreeprasad, T. S.; Zhao, P.; Yu, Z.; Li, N., Heteroatom-doped carbon dots: synthesis, characterization, properties, photoluminescence mechanism and biological applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2016**, *4* (45), 7204-7219.
 21. Peng, J.; Gao, W.; Gupta, B. K.; Liu, Z.; Romero-Aburto, R.; Ge, L.; Song, L.; Alemany, L. B.; Zhan, X.; Gao, G., Graphene quantum dots derived from carbon fibers. *Nano letters* **2012**, *12* (2), 844-849.
 22. Dong, Y.; Chen, C.; Zheng, X.; Gao, L.; Cui, Z.; Yang, H.; Guo, C.; Chi, Y.; Li, C. M., One-step and high yield simultaneous preparation of single- and multi-layer graphene quantum dots from CX-72 carbon black. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (18), 8764-8766.
 23. Liu, H.; Ye, T.; Mao, C., Fluorescent carbon nanoparticles derived from candle soot. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (34), 6473-6475.
 24. Sun, Y.-P.; Zhou, B.; Lin, Y.; Wang, W.; Fernando, K. S.; Pathak, P.; Mezziani, M. J.; Harruff, B. A.; Wang, X.; Wang, H., Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (24), 7756-7757.
 25. Zhao, Q.-L.; Zhang, Z.-L.; Huang, B.-H.; Peng, J.; Zhang, M.; Pang, D.-W., Facile preparation of low cytotoxicity fluorescent carbon nanocrystals by electrooxidation of graphite. *Chemical Communications* **2008**, (41), 5116-5118.
 26. Zhou, J.; Booker, C.; Li, R.; Zhou, X.; Sham, T.-K.; Sun, X.; Ding, Z., An electrochemical avenue to blue luminescent nanocrystals from multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs). *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (4), 744-745.
 27. Sarkar, S.; Gandla, D.; Venkatesh, Y.; Bangal, P. R.; Ghosh, S.; Yang, Y.; Misra, S., Graphene quantum dots from graphite by liquid exfoliation showing excitation-independent emission, fluo-

- rescence upconversion and delayed fluorescence. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, *18* (31), 21278-21287.
28. Liu, W. W.; Wang, J. N., Direct exfoliation of graphene in organic solvents with addition of NaOH. *Chemical Communications* **2011**, *47* (24), 6888-6890.
 29. Baldovi, H. G.; Valencia, S.; Alvaro, M.; Asiri, A. M.; Garcia, H., Highly fluorescent C-dots obtained by pyrolysis of quaternary ammonium ions trapped in all-silica ITQ-29 zeolite. *Nanoscale* **2015**, *7* (5), 1744-1752.
 30. Kipnusu, W. K.; Doñate-Buendía, C.; Fernández-Alonso, M.; Lancis, J.; Mínguez-Vega, G., Non-linear Optics to Glucose Sensing: Multifunctional Nitrogen and Boron Doped Carbon Dots with Solid-State Fluorescence in Nanoporous Silica Films. *Particle & Particle Systems Characterization* **2020**, *37* (6), 2000093.
 31. Xu, Q.; Liu, Y.; Gao, C.; Wei, J.; Zhou, H.; Chen, Y.; Dong, C.; Sreepasad, T. S.; Li, N.; Xia, Z., Synthesis, mechanistic investigation, and application of photoluminescent sulfur and nitrogen co-doped carbon dots. *Journal of Materials Chemistry C* **2015**, *3* (38), 9885-9893.
 32. Zhang, Y.-Q.; Ma, D.-K.; Zhuang, Y.; Zhang, X.; Chen, W.; Hong, L.-L.; Yan, Q.-X.; Yu, K.; Huang, S.-M., One-pot synthesis of N-doped carbon dots with tunable luminescence properties. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (33), 16714-16718.
 33. Krysmann, M. J.; Kellarakis, A.; Dallas, P.; Giannelis, E. P., Formation mechanism of carbogenic nanoparticles with dual photoluminescence emission. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (2), 747-750.
 34. Xu, M.; He, G.; Li, Z.; He, F.; Gao, F.; Su, Y.; Zhang, L.; Yang, Z.; Zhang, Y., A green heterogeneous synthesis of N-doped carbon dots and their photoluminescence applications in solid and aqueous states. *Nanoscale* **2014**, *6* (17), 10307-10315.
 35. Wang, X.; Qu, K.; Xu, B.; Ren, J.; Qu, X., Microwave assisted one-step green synthesis of cell-permeable multicolor photoluminescent carbon dots without surface passivation reagents. *Journal of Materials Chemistry* **2011**, *21* (8), 2445-2450.
 36. Zhu, H.; Wang, X.; Li, Y.; Wang, Z.; Yang, F.; Yang, X., Microwave synthesis of fluorescent carbon nanoparticles with electrochemiluminescence properties. *Chemical Communications* **2009**, (34), 5118-5120.
 37. Kasprzyk, W.; Świergosz, T.; Bednarz, S.; Walas, K.; Bashmakova, N. V.; Bogdał, D., Luminescence phenomena of carbon dots derived from citric acid and urea—a molecular insight. *Nanoscale* **2018**, *10* (29), 13889-13894.
 38. Essner, J. B.; Kist, J. A.; Polo-Parada, L.; Baker, G. A., Artifacts and Errors Associated with the Ubiquitous Presence of Fluorescent Impurities in Carbon Nanodots. *Chemistry of Materials* **2018**, *30* (6), 1878-1887.
 39. Wang, T.; Wang, A.; Wang, R.; Liu, Z.; Sun, Y.; Shan, G.; Chen, Y.; Liu, Y., Carbon dots with molecular fluorescence and their application as a “turn-off” fluorescent probe for ferricyanide detection. *Scientific reports* **2019**, *9* (1), 1-9.
 40. Konstantinos, D., Carbon Quantum Dots: Surface Passivation and Functionalization. *Current Organic Chemistry* **2016**, *20* (6), 682-695.
 41. Bourlinos, A. B.; Stassinopoulos, A.; Anglos, D.; Zboril, R.; Karakassides, M.; Giannelis, E. P., Surface Functionalized Carbogenic Quantum Dots. *Small* **2008**, *4* (4), 455-458.
 42. Teng, X.; Ma, C.; Ge, C.; Yan, M.; Yang, J.; Zhang, Y.; Morais, P. C.; Bi, H., Green synthesis of nitrogen-doped carbon dots from konjac flour with “off-on” fluorescence by Fe³⁺ and l-lysine for bioimaging. *Journal of Materials Chemistry B* **2014**, *2* (29), 4631-4639.
 43. Bao, L.; Zhang, Z. L.; Tian, Z. Q.; Zhang, L.; Liu, C.; Lin, Y.; Qi, B.; Pang, D. W., Electrochemical tuning of luminescent carbon nanodots: from preparation to luminescence mechanism. *Advanced materials* **2011**, *23* (48), 5801-5806.
 44. Zheng, H.; Wang, Q.; Long, Y.; Zhang, H.; Huang, X.; Zhu, R., Enhancing the luminescence of carbon dots with a reduction pathway. *Chemical communications* **2011**, *47* (38), 10650-10652.
 45. Lei, H.; Diao, H.; Liu, W.; Xie, J.; Wang, Z.; Feng, L., A facile Al (III)-specific fluorescence probe and its application in biological systems. *RSC advances* **2016**, *6* (81), 77291-77296.
 46. Park, Y.; Yoo, J.; Lim, B.; Kwon, W.; Rhee, S.-W., Improving the functionality of carbon nanodots: doping and surface functionalization. *Journal of Materials Chemistry A* **2016**, *4* (30), 11582-11603.
 47. Wang, K.; Dong, J.; Sun, L.; Chen, H.; Wang, Y.; Wang, C.; Dong, L., Effects of elemental doping on the photoluminescence properties of graphene quantum dots. *RSC Advances* **2016**, *6* (94), 91225-91232.
 48. Messina, F.; Sciortino, L.; Popescu, R.; Venezia, A. M.; Sciortino, A.; Buscarino, G.; Agnello, S.; Schneider, R.; Gerthsen, D.; Cannas, M.; Gelardi, F. M., Fluorescent nitrogen-rich carbon nanodots with an unexpected β -C₃N₄ nanocrystalline structure. *Journal of Materials Chemistry C* **2016**, *4* (13), 2598-2605.
 49. Bhattacharyya, S.; Ehrat, F.; Urban, P.; Teves, R.; Wyrwich, R.; Döblinger, M.; Feldmann, J.; Urban, A. S.; Stolarczyk, J. K., Effect of nitrogen atom positioning on the trade-off between emissive and photocatalytic properties of carbon dots. *Nature Communications* **2017**, *8* (1), 1401.
 50. Sun, J.; Yang, S.; Wang, Z.; Shen, H.; Xu, T.; Sun, L.; Li, H.; Chen, W.; Jiang, X.; Ding, G.; Kang, Z.; Xie, X.; Jiang, M., Ultra-High Quantum Yield of Graphene Quantum Dots: Aromatic-Nitrogen Doping and Photoluminescence Mechanism. *Particle & Particle Systems Characterization* **2015**, *32* (4), 434-440.
 51. Schneider, J.; Reckmeier, C. J.; Xiong, Y.; von Seckendorff, M.; Susha, A. S.; Kasák, P.; Rogach, A. L., Molecular Fluorescence in Citric Acid-Based

- Carbon Dots. *The Journal of Physical Chemistry C* **2017**, *121* (3), 2014-2022.
52. Li, Y.; Zhao, Y.; Cheng, H.; Hu, Y.; Shi, G.; Dai, L.; Qu, L., Nitrogen-doped graphene quantum dots with oxygen-rich functional groups. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (1), 15-18.
 53. Li, Y.; Hu, Y.; Zhao, Y.; Shi, G.; Deng, L.; Hou, Y.; Qu, L., An Electrochemical Avenue to Green-Luminescent Graphene Quantum Dots as Potential Electron-Acceptors for Photovoltaics. *Advanced Materials* **2011**, *23* (6), 776-780.
 54. Barman, S.; Sadhukhan, M., Facile bulk production of highly blue fluorescent graphitic carbon nitride quantum dots and their application as highly selective and sensitive sensors for the detection of mercuric and iodide ions in aqueous media. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (41), 21832-21837.
 55. Zhai, X.; Zhang, P.; Liu, C.; Bai, T.; Li, W.; Dai, L.; Liu, W., Highly luminescent carbon nanodots by microwave-assisted pyrolysis. *Chemical Communications* **2012**, *48* (64), 7955-7957.
 56. Xu, Q.; Pu, P.; Zhao, J.; Dong, C.; Gao, C.; Chen, Y.; Chen, J.; Liu, Y.; Zhou, H., Preparation of highly photoluminescent sulfur-doped carbon dots for Fe (III) detection. *Journal of Materials Chemistry A* **2015**, *3* (2), 542-546.
 57. Qian, Z.; Shan, X.; Chai, L.; Ma, J.; Chen, J.; Feng, H., Si-doped carbon quantum dots: a facile and general preparation strategy, bioimaging application, and multifunctional sensor. *ACS applied materials & interfaces* **2014**, *6* (9), 6797-6805.
 58. Barman, M. K.; Jana, B.; Bhattacharyya, S.; Patra, A., Photophysical properties of doped carbon dots (N, P, and B) and their influence on electron/hole transfer in carbon dots-nickel (II) phthalocyanine conjugates. *The Journal of Physical Chemistry C* **2014**, *118* (34), 20034-20041.
 59. Zhou, J.; Shan, X.; Ma, J.; Gu, Y.; Qian, Z.; Chen, J.; Feng, H., Facile synthesis of P-doped carbon quantum dots with highly efficient photoluminescence. *Rsc Advances* **2014**, *4* (11), 5465-5468.
 60. Wu, W.; Zhan, L.; Fan, W.; Song, J.; Li, X.; Li, Z.; Wang, R.; Zhang, J.; Zheng, J.; Wu, M., Cu-N dopants boost electron transfer and photooxidation reactions of carbon dots. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (22), 6540-6544.
 61. Bourlinos, A. B.; Bakandritsos, A.; Kouloumpis, A.; Gournis, D.; Krysmann, M.; Giannelis, E. P.; Polakova, K.; Safarova, K.; Hola, K.; Zboril, R., Gd (III)-doped carbon dots as a dual fluorescent-MRI probe. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (44), 23327-23330.
 62. Sun, Y.-P.; Wang, X.; Lu, F.; Cao, L.; Meziani, M. J.; Luo, P. G.; Gu, L.; Veca, L. M., Doped carbon nanoparticles as a new platform for highly photoluminescent dots. *The Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112* (47), 18295-18298.
 63. Xie, M.; Su, Y.; Lu, X.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Zhang, Y., Blue and green photoluminescence graphene quantum dots synthesized from carbon fibers. *Materials Letters* **2013**, *93*, 161-164.
 64. Zhang, Z. Z.; Chang, K.; Peeters, F. M., Tuning of energy levels and optical properties of graphene quantum dots. *Physical Review B* **2008**, *77* (23), 235411.
 65. Zhu, S.; Zhang, J.; Tang, S.; Qiao, C.; Wang, L.; Wang, H.; Liu, X.; Li, B.; Li, Y.; Yu, W., Surface chemistry routes to modulate the photoluminescence of graphene quantum dots: from fluorescence mechanism to up-conversion bioimaging applications. *Advanced Functional Materials* **2012**, *22* (22), 4732-4740.
 66. Kim, S.; Hwang, S. W.; Kim, M.-K.; Shin, D. Y.; Shin, D. H.; Kim, C. O.; Yang, S. B.; Park, J. H.; Hwang, E.; Choi, S.-H., Anomalous behaviors of visible luminescence from graphene quantum dots: interplay between size and shape. *ACS nano* **2012**, *6* (9), 8203-8208.
 67. Chen, F.; Gao, W.; Qiu, X.; Zhang, H.; Liu, L.; Liao, P.; Fu, W.; Luo, Y., Graphene quantum dots in biomedical applications: Recent advances and future challenges. *Frontiers in Laboratory Medicine* **2017**, *1* (4), 192-199.
 68. Wang, J.; Li, Q.; Zhou, J.; Wang, Y.; Yu, L.; Peng, H.; Zhu, J., Synthesis, characterization and cells and tissues imaging of carbon quantum dots. *Optical Materials* **2017**, *72*, 15-19.
 69. Chong, Y.; Ma, Y.; Shen, H.; Tu, X.; Zhou, X.; Xu, J.; Dai, J.; Fan, S.; Zhang, Z., The in vitro and in vivo toxicity of graphene quantum dots. *Biomaterials* **2014**, *35* (19), 5041-5048.
 70. Tao, H.; Yang, K.; Ma, Z.; Wan, J.; Zhang, Y.; Kang, Z.; Liu, Z., In vivo NIR fluorescence imaging, biodistribution, and toxicology of photoluminescent carbon dots produced from carbon nanotubes and graphite. *Small* **2012**, *8* (2), 281-290.
 71. Song, Y.; Zhu, S.; Yang, B., Bioimaging based on fluorescent carbon dots. *RSC Advances* **2014**, *4* (52), 27184-27200.
 72. Nandi, S.; Malishev, R.; Parambath Kootery, K.; Mirsky, Y.; Kolusheva, S.; Jelinek, R., Membrane analysis with amphiphilic carbon dots. *Chemical Communications* **2014**, *50* (71), 10299-10302.
 73. Yang, S.-T.; Cao, L.; Luo, P. G.; Lu, F.; Wang, X.; Wang, H.; Meziani, M. J.; Liu, Y.; Qi, G.; Sun, Y.-P., Carbon Dots for Optical Imaging in Vivo. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (32), 11308-11309.
 74. Zheng, M.; Ruan, S.; Liu, S.; Sun, T.; Qu, D.; Zhao, H.; Xie, Z.; Gao, H.; Jing, X.; Sun, Z., Self-Targeting Fluorescent Carbon Dots for Diagnosis of Brain Cancer Cells. *ACS Nano* **2015**, *9* (11), 11455-11461.
 75. Boakye-Yiadom, K. O.; Kesse, S.; Opoku-Damoah, Y.; Filli, M. S.; Aquib, M.; Joelle, M. M. B.; Farooq, M. A.; Mavlyanova, R.; Raza, F.; Bavi, R.; Wang, B., Carbon dots: Applications in bioimaging and theranostics. *International journal of pharmaceuticals* **2019**, *564*, 308-317.
 76. Chen, H.; Wang, Z.; Zong, S.; Chen, P.; Zhu, D.; Wu, L.; Cui, Y., A graphene quantum dot-based FRET system for nuclear-targeted and real-time monitoring of drug delivery. *Nanoscale* **2015**, *7* (37), 15477-15486.

77. Du, J.; Xu, N.; Fan, J.; Sun, W.; Peng, X., Carbon Dots for In Vivo Bioimaging and Theranostics. *Small* **2019**, *15* (32), 1805087.
78. Lan, M.; Zhao, S.; Zhang, Z.; Yan, L.; Guo, L.; Niu, G.; Zhang, J.; Zhao, J.; Zhang, H.; Wang, P.; Zhu, G.; Lee, C.-S.; Zhang, W., Two-photon-excited near-infrared emissive carbon dots as multifunctional agents for fluorescence imaging and photothermal therapy. *Nano Research* **2017**, *10* (9), 3113-3123.
79. Kuo, W.-S.; Shao, Y.-T.; Huang, K.-S.; Chou, T.-M.; Yang, C.-H., Antimicrobial Amino-Functionalized Nitrogen-Doped Graphene Quantum Dots for Eliminating Multidrug-Resistant Species in Dual-Modality Photodynamic Therapy and Bioimaging under Two-Photon Excitation. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (17), 14438-14446.
80. Loczechin, A.; Séron, K.; Barras, A.; Giovanelli, E.; Belouzard, S.; Chen, Y.-T.; Metzler-Nolte, N.; Boukherroub, R.; Dubuisson, J.; Szunerits, S., Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (46), 42964-42974.
81. Garg, P.; Sangam, S.; Kochhar, D.; Pahari, S.; Kar, C.; Mukherjee, M., Exploring the role of triazole functionalized heteroatom co-doped carbon quantum dots against human coronaviruses. *Nano Today* **2020**, *35*, 101001.
82. Karypidou, K.; Ribone, S. R.; Quevedo, M. A.; Persoons, L.; Pannecouque, C.; Helsen, C.; Claessens, F.; Dehaen, W., Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1,2,3-triazoles as potential anti-coronavirus agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (21), 3472-3476.
83. Du, T.; Liang, J.; Dong, N.; Liu, L.; Fang, L.; Xiao, S.; Han, H., Carbon dots as inhibitors of virus by activation of type I interferon response. *Carbon* **2016**, *110*, 278-285.
84. Ting, D.; Dong, N.; Fang, L.; Lu, J.; Bi, J.; Xiao, S.; Han, H., Multisite Inhibitors for Enteric Coronavirus: Antiviral Cationic Carbon Dots Based on Curcumin. *ACS Applied Nano Materials* **2018**, *1* (10), 5451-5459.
85. Devi, P.; Rajput, P.; Thakur, A.; Kim, K.-H.; Kumar, P., Recent advances in carbon quantum dot-based sensing of heavy metals in water. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2019**, *114*, 171-195.
86. Zheng, M.; Xie, Z.; Qu, D.; Li, D.; Du, P.; Jing, X.; Sun, Z., On-Off-On Fluorescent Carbon Dot Nanosensor for Recognition of Chromium(VI) and Ascorbic Acid Based on the Inner Filter Effect. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2013**, *5* (24), 13242-13247.
87. Wang, C.; Wang, Y.; Shi, H.; Yan, Y.; Liu, E.; Hu, X.; Fan, J., A strong blue fluorescent nanoprobe for highly sensitive and selective detection of mercury(II) based on sulfur doped carbon quantum dots. *Materials Chemistry and Physics* **2019**, *232*, 145-151.
88. Gao, X.; Lu, Y.; Zhang, R.; He, S.; Ju, J.; Liu, M.; Li, L.; Chen, W., One-pot synthesis of carbon nanodots for fluorescence turn-on detection of Ag⁺ based on the Ag⁺-induced enhancement of fluorescence. *Journal of Materials Chemistry C* **2015**, *3* (10), 2302-2309.
89. Liu, C.; Tang, B.; Zhang, S.; Zhou, M.; Yang, M.; Liu, Y.; Zhang, Z.-L.; Zhang, B.; Pang, D.-W., Photoinduced Electron Transfer Mediated by Coordination between Carboxyl on Carbon Nanodots and Cu²⁺ Quenching Photoluminescence. *The Journal of Physical Chemistry C* **2018**, *122* (6), 3662-3668.
90. Cui, X.; Zhu, L.; Wu, J.; Hou, Y.; Wang, P.; Wang, Z.; Yang, M., A fluorescent biosensor based on carbon dots-labeled oligodeoxyribonucleotide and graphene oxide for mercury (II) detection. *Biosensors and Bioelectronics* **2015**, *63*, 506-512.
91. Huang, J. J.; Zhong, Z. F.; Rong, M. Z.; Zhou, X.; Chen, X. D.; Zhang, M. Q., An easy approach of preparing strongly luminescent carbon dots and their polymer based composites for enhancing solar cell efficiency. *Carbon* **2014**, *70*, 190-198.
92. Kwon, W.; Do, S.; Lee, J.; Hwang, S.; Kim, J. K.; Rhee, S.-W., Freestanding Luminescent Films of Nitrogen-Rich Carbon Nanodots toward Large-Scale Phosphor-Based White-Light-Emitting Devices. *Chemistry of Materials* **2013**, *25* (9), 1893-1899.
93. Martindale, B. C.; Hutton, G. A.; Caputo, C. A.; Reisner, E., Solar hydrogen production using carbon quantum dots and a molecular nickel catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (18), 6018-6025.
94. Moorthy, M.; Kumar, V. B.; Porat, Z. e.; Gedanken, A., Novel polymerization of aniline and pyrrole by carbon dots. *New Journal of Chemistry* **2018**, *42* (1), 535-540.
95. Kausar, A., Polymer/carbon-based quantum dot nanocomposite: forthcoming materials for technical application. *Journal of Macromolecular Science, Part A* **2019**, *56* (4), 341-356.
96. Xie, Y.; Du, H., Electrochemical capacitance of a carbon quantum dots-polypyrrole/titania nanotube hybrid. *RSC Advances* **2015**, *5* (109), 89689-89697.
97. Hong, Y.; Xu, J.; Chung, J. S.; Choi, W. M., Graphene quantum dots/Ni(OH)₂ nanocomposites on carbon cloth as a binder-free electrode for supercapacitors. *Journal of Materials Science & Technology* **2020**, *58*, 73-79.
98. Mombrú, D.; Romero, M.; Faccio, R.; Mombrú, Á. W., Effect of graphene-oxide on the microstructure and charge carrier transport of polyaniline nanocomposites under low applied electric fields. *Journal of Applied Physics* **2017**, *121* (4), 045109.