

- Meng, S. H. Kawai, D. Wang, G. Just, P. A. Giannaris, M. J. Damha, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 729, zit. Lit.; e) P. J. L. M. Quaedflieg, G. A. Van der Marel, E. Kuyl-Yeheskiely, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 435.
- [3] a) A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, P. D. Cook, WO 92/20 823, **1992** (*Backbone Modified Oligonucleotide Analogs*); b) J. Lebreton, A. De Mesmaeker, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Tetrahedron Lett.*, im Druck; c) A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Synlett* **1993**, 733. Für drastisch veränderte Oligonucleotidanaloga mit Amidbindungen siehe P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, 254, 1497. Nach Einreichung dieses Manuskripts erschien eine unabhängige Arbeit über die gleiche Amidmodifikation unter Verwendung der in unserem Patent [3a] bereits detailliert beschriebenen Methode: I. Idziak, G. Just, M. J. Damha, P. A. Giannaris, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5417.
- [4] J. W. Jaroszewski, J. S. Cohen, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1991**, 6, 235.
- [5] a) J. Fiandor, S. Y. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 597; b) siehe auch Lit. [3c].
- [6] B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3235.
- [7] E. Dalcana, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567. Wir danken Dr. P. Chemla (Ciba-Geigy), der uns auf diese Literaturstelle aufmerksam machte.
- [8] T.-S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109.
- [9] S. N. Maiti, M. P. Singh, R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1423.
- [10] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.
- [11] Wir danken Dr. T. Winkler (Ciba-Geigy) für die Durchführung der ^1H -NMR-NOE-Experimente.
- [12] N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, H. Köster, *Nucleic Acids Res.* **1984**, 12, 4539.
- [13] Die Oligonucleotide wurden in einem ABI-390-DNA-Synthesizer mit Standardmethoden der Phosphoramidit-Chemie nach M. J. Gait, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL, Oxford, **1984**, jedoch mit verlängerten Kopplungszeiten (10 min), hergestellt. Die DMT-Oligonucleotide wurden durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (Säule: Nucleosil RPC_{18} , 10 μm , 10 \times 250 mm; Eluent A: 50 mM Triethylammoniumacetat (TEAA), pH 7.0; Eluent B: 50 mM TEAA, pH 7.0 in Acetonitril/Wasser 70/30; Gradientenelution mit A:B = 85:15 bis 55:45 innerhalb von 45 min). Nach HPL-chromatographischer Reinigung wurden die Oligodesoxynucleotide durch Kapillargel-elektrophorese überprüft (Konzentration: 1 OD mL^{-1} (1 OD \approx 35 μg Oligonucleotid); Injektion: 2 kV, 3 s; Trennung 9 kV; Kapillare: effektive Länge 30 cm, innerer Durchmesser 100 μm , Polyacrylamid 10% T; Puffer: 100 mM H_3PO_4 , 100 mM 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol (TRIS), 2 mM Ethylendiamintetraacetat (edta), 7 mM Harnstoff, pH 8.8). Das Molekulargewicht der Oligonucleotide wurde massenspektrometrisch ermittelt (MALDI-TOF: U. Piele, W. Zürcher, M. Schär, H. Moser, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 3191). Die Desorption der Oligonucleotide wurde aus 2,4,6-Trihydroxyacetonphenon als Matrix (Detektion negativ geladener Ionen) und mit Diammoniumhydrogencitrat als Additiv (25 mM Endkonzentration) durchgeführt.
- [14] Die thermische Denaturierung der DNA/RNA-Hybride wurde bei 260 nm mit einem Gilford-Response-II-Spektrophotometer (Ciba-Corning Diagnostics, Oberlin, OH, USA) oder einem Varian-Cary-3-UV/Vis-Spektrophotometer verfolgt. Die Extinktions-Temperatur-Kurven wurden bei Einzelstrangkonzentration von 4 μM in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7.0, Na-Salze), bei 100 mM Gesamtnatriumkonzentration (zugegeben als NaCl) und 0.1 mM edta gemessen. Die T_m -Werte wurden durch Anpassung eines Zwei-Zustände-Modells mit linearer Steigung der Basislinien an die Extinktions-Temperatur-Kurven ermittelt (S. M. Freier, D. D. Albergo, D. H. Turner, *Biopolymers* **1982**, 22, 1107). Alle Werte wurden aus mindestens drei Experimenten gemittelt. Der experimentelle Absolutfehler in T_m beträgt ± 0.5 K.
- [15] AMBER-Kraftfeld (S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **1986**, 7, 230) in der in der Insight II (Version 2.2.0)/DISCOVER (Version 2.9)-Software von BIOSYM Technologie, San Diego, CA 92121, USA, integrierten Form.
- [16] Das gleiche Verfahren wurde auf *cis*-konfigurierte Amidgruppen angewendet. Hier lagen die lokalen Minima bei deutlich höheren Energien als bei den Amidgruppen in Standard-*trans*-Konformation.
- [17] Die Zeichnungen wurden mit dem Programm SCHAKAL (E. Keller, Institut für Kristallographie, Universität Freiburg) angefertigt.
- [18] R. M. Wolf, V. Fritsch, A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [19] Für experimentelle Details siehe: G. D. Hoke, K. Draper, S. M. Freier, C. Gonzales, V. B. Driver, M. C. Zounes, D. J. Ecker, *Nucleic Acids Res.* **1991**, 19, 5743.

Kooperativität und Übertragung von Chiralität in flüssigkristallinen Polymeren**

Günter Wulff*, Harald Schmidt, Hartmut Witt und Rudolf Zentel*

In memoriam Günther Snatzke

Die Aufmerksamkeit, die chiralen flüssigkristallinen Verbindungen entgegengebracht wird, hängt mit der Tatsache zusammen, daß durch die Chiralität auf molekularer Ebene Chiralität in der Überstruktur der flüssigkristallinen Phase induziert werden kann, wobei helicale Überstrukturen mit Ganghöhen von einigen 100 nm bis zu einigen μm entstehen können. Dabei interessieren vor allem die Materialeigenschaften solcher Phasen, z.B. die Selektivreflexion von Licht durch die cholesterische Phase oder die Ferroelektrizität der smektischen C*-Phase. Bekannt sind solche thermotropen Phasen von niedermolekularen

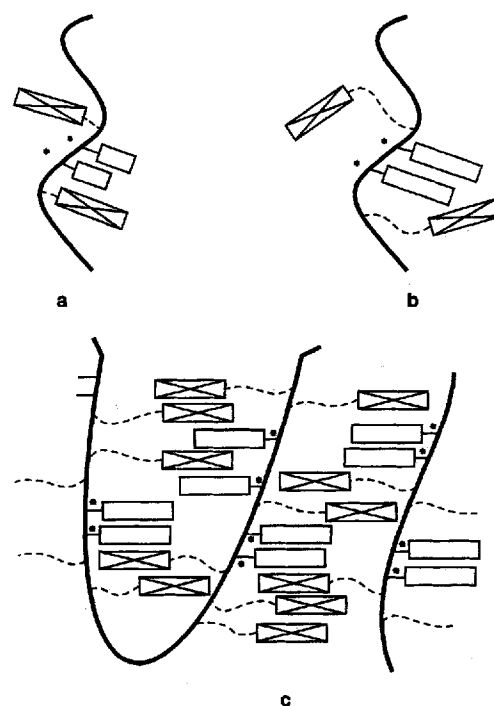
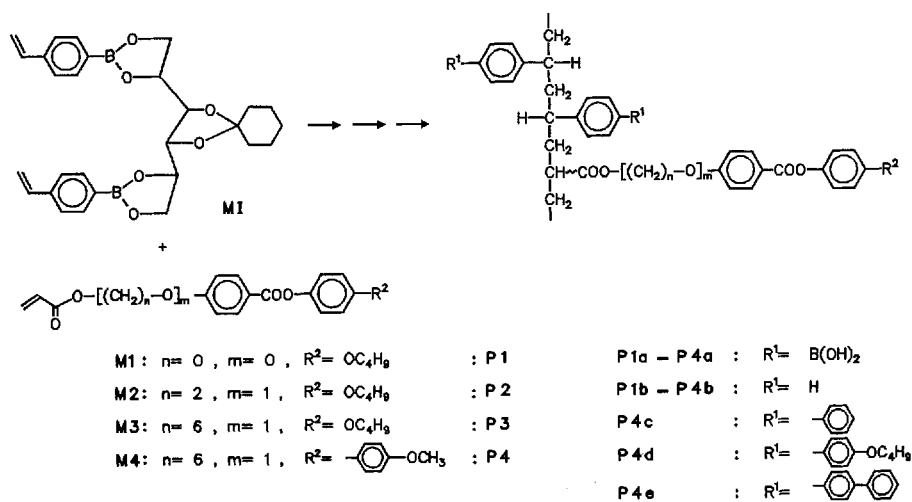


Abb. 1. Schematische Darstellung der Anordnung der mesogenen Gruppen aus dem Comonomer (X) und der Substituenten in der chiralen Diade (□) an den Polymerketten. a) Verhalten in Lösung von Polymeren des Typs **P1b** und **P2b** mit kurzem Spacer am Mesogen und Phenylgruppen an der Diade. Der Chromophor im Mesogen wird durch die benachbarte Diade in eine bevorzugte chirale Konformation gebracht. b) Verhalten in Lösung von Polymeren des Typs **P4c-4e** mit langem Spacer am Mesogen und zu Biphenyl- oder Terphenylgruppen verlängerten Diadeneinheiten. Eine chirale Wechselwirkung zwischen Diade und Mesogenchromophor wird nicht beobachtet. c) Verhalten in flüssigkristalliner Phase von Polymeren des Typs **P4c-4e** mit langem Spacer am Mesogen und mesogenähnlichen Diadeneinheiten. Durch die gemeinsame Orientierung beider Gruppen im Flüssigkristall kommt es zu einer starken inter- und intramolekularen Wechselwirkung und Übertragung von Chiralität.

*] Prof. Dr. G. Wulff, Prof. Dr. R. Zentel^[+], Dr. H. Schmidt, Dr. H. Witt
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf
Telefax: Int. + 211/311-4788

[+] Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becher-Weg 18-20, D-55128 Mainz
Telefax: Int. + 6131/3954-23

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. H.-G. Kuball für hilfreiche Diskussionen.



Schema 1.

Verbindungen wie auch von Seitengruppenpolymeren^[1], wobei in letzteren die chirale Gruppe sich meist in der Flügelgruppe^[1], seltener im Spacer^[2] oder im Mesogen^[3] befindet. Thermotrope Seitengruppenpolymere mit Chiralität in der Hauptkette sind dagegen noch nicht bekannt.

Wir beabsichtigten, flüssigkristalline Polyvinylverbindungen mit Chiralität aufgrund der Konfiguration der Hauptkette^[4, 5] herzustellen, um die Kopplung und Entkopplung der chiralen Polymerketten mit den achiralen Mesogenen zu untersuchen. Dabei fanden wir einen überraschend deutlichen Zusammenhang zwischen der Struktur der Gruppen an den stereochemisch eindeutig bestimmten Zentren der Hauptkette und der Übertragung der Chiralität auf die Mesogene (Abb. 1).

Zum Aufbau von Hauptketten-chiralen Polyvinylverbindungen wurde ein Verfahren^[4, 5] benutzt, bei dem chirale Diaden in der Hauptkette mit einer Matrize erzeugt werden. Durch radikalische Cyclocopolymerisation des Matrizenmonomers MI mit den flüssigkristallinen Monomeren M1–M4 (Schema 1) und anschließende Abspaltung der Matrize erhielt man die optisch aktiven Polymere P1a–4a mit 4-Vinylphenylboronsäure-Dia-

den, die überwiegend (*S,S*)-Konfiguration aufweisen. Nach Abspaltung der Boronsäuregruppierungen mit $\text{AgNO}_3/\text{NH}_3$ erhielt man die flüssigkristallinen Polymere P1b–4b (Tabelle 1), deren Klärpunkt etwas niedriger und deren flüssigkristalliner Bereich durch den Einfluß des nicht-mesogenen Comonomers etwas enger als bei den Homopolymeren aus M1–M3^[6] und M4^[7] ist.

Mögliche Wechselwirkungen zwischen den chiralen Anordnungen in der Hauptkette und den achiralen Mesogenen der Seitenketten sollten im Circular dichroismus (CD) der Lösung der Polymere P1a–4a (Abb. 2) erkannt werden können. In allen

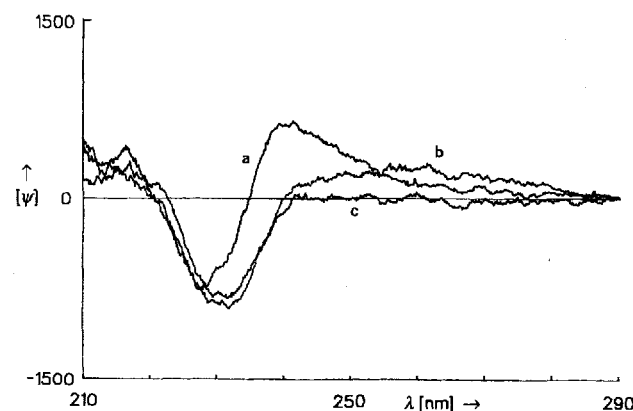


Abb. 2. Circular dichroismus der Polymere P1a (a), P2a (b) und P4a (c) in Tetrahydrofuran. Polymere mit langem Spacer (P4a und fast identisches Spektrum für P3a) zeigen keinen induzierten Cotton-Effekt im Bereich des Mesogenchromophors. Angegeben ist die spezifische Elliptizität $[\psi]$ (Einheit: $^\circ\text{dm}^{-1}\text{g}^{-1}\text{mL}$).

Fällen beobachtete man einen negativen Cotton-Effekt bei 230 nm für die chirale Diade. Im Bereich der Absorption der Mesogene ($\approx 260\text{ nm}$) erhielt man aber nur für P1a (Spacer $n = 0$) und P2a (Spacer $n = 2$) einen zusätzlichen positiven Cotton-Effekt. Bei längerem Spacer ($n = 6$) tritt dieser Effekt nicht auf, d. h. es findet keine chirale Induktion im Mesogen statt, was früheren Ergebnissen an Hauptketten-chiralen Polymeren^[5] und dem Modell der Entkopplung von Mesogen und Polymerkette durch den flexiblen Spacer^[8] entspricht (vgl. Abb. 1a und 1b).

Texturuntersuchungen der flüssigkristallinen Phase, die Aufschluß über den Einfluß der Chiralität der Hauptkette auf die

Tabelle 1. Zusammensetzung und ausgewählte Eigenschaften der neu hergestellten flüssigkristallinen Copolymere mit Chiralität aufgrund der Konfiguration der Hauptkette.

Polymer	Zusammensetzung [a] Mesogenanteil/Diade (im Molverhältnis)	$[\alpha]_{546}^{30}$	Phasenübergänge [b]
P1a	3:1	+2.9	
P1b		–	g 100 lc [c] 200 i
P2a	3:1	+3.8	
P2b		–	k 77s [c] 146 i
P3a	4:1	–1.9	
P3b		–	g 30 s [c] 110 i
P4a	2:1	–4.2	
P4b		–	g 65 k 105 s-n [c] 240 i
P4c	3.5:1	–17.4	g 78 n* 187 i
P4d	3.5:1	–3.2	g 85 n* 225 i
P4e	3.5:1	–11.1	g 80 n* 210 i

[a] Molverhältnis vom Anteil des Mesogenmonomers (M1–M4) zum Anteil an durch MI eingebrachten Diaden ($^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopisch ermittelt). [b] Phasenübergänge durch Differential Scanning Calorimetry (DSC) bestimmt (Mettler TA 4000). g: glasig, k: teilkristallin, lc: flüssigkristallin, nicht genauer identifiziert, s: smektisch, n: nematisch, n*: cholesterisch, i: isotrop. Zahlenangaben: Temperatur in $^\circ\text{C}$. [c] Aufgrund der Chiralität in der Hauptkette der Polymere sind chirale flüssigkristalline Phasen zu erwarten, die aber im Falle P1b und P2b durch Texturuntersuchungen schwer ermittelbar und im Falle von P3b und P4b nicht nachweisbar waren.

Überstruktur der flüssigkristallinen Phase geben sollten, waren nur für die Polymere mit langem Spacer (**P3b** und **P4b**) möglich^[9]. In diesen Fällen wurde, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CD-Messungen, keine chirale Überstruktur beobachtet, d. h., wenn eine chirale Überstruktur vorliegt, ist deren Ganghöhe größer als die Dicke der Probe und daher nicht detektierbar; die Textur erschien typisch nematisch und nicht cholesterisch (Abb. 3 oben). Das bedeutet, daß für Polymere mit langem Spacer nicht nur in Lösung keine nennenswerte Wechselwirkung von chiraler Anordnung an der Hauptkette und dem Mesogen stattfindet, sondern auch in der dicht gepackten, flüssigkristallinen Phase, in der es zu van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Mesogenen und der chiralen Diade an der Hauptkette kommen müßte. Dieser Befund ist um so überraschender, als es durch Lösen von geringen Mengen chiraler Dotierstoffe^[10] zur Ausbildung von ausgeprägt cholesterischen Texturen kommt.

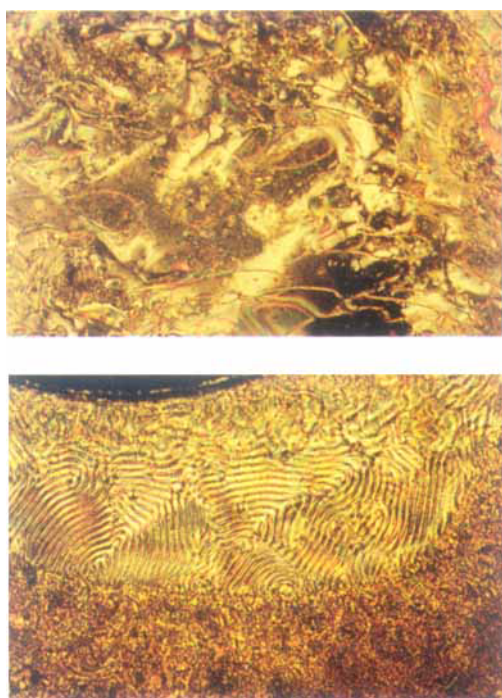


Abb. 3. Polarisationsspektroskopische Aufnahmen der Schlieren-Textur der nematischen Phase von **P4b** (oben) sowie der Fingerprint-Textur der cholesterischen Phase des aus **P4a** durch Suzuki-Reaktion hergestellten **P4e** (unten); Vergrößerung jeweils 100fach.

Um die Wechselwirkung der chiralen Strukturelemente in der Polymerkette mit den mesogenen Gruppen zu verstärken, wurden die einzelnen Baugruppen der chiralen Diaden über die Suzuki-Reaktion^[11] verlängert. Aus dem Polymer **P4a** wurden so durch Umsetzung mit Brombenzol, 1-Brom-4-butoxybenzol oder 4-Brombiphenyl unter Pd⁰-Katalyse die Polymere **P4c**–**4e** hergestellt (siehe Tabelle 1). Die Ausbeuten dieser polymeranalogen Umsetzungen liegen bei etwa 60–70%. Die so hergestellten Polymere mit mesogenähnlichen Strukturen an den chiralen Diaden (Biphenyl- und Terphenylgruppiierungen) zeigten nun im Gegensatz zu **P3b** und **P4b** ausgeprägt cholesterische Texturen (Abb. 3 unten). Dieses Verhalten ist ein Beweis für eine deutliche Wechselwirkung zwischen den modifizierten chiralen Diaden und den eigentlichen Mesogenen in flüssigkristalliner Phase. CD-Messungen in Lösung (Abb. 4) ergaben allerdings

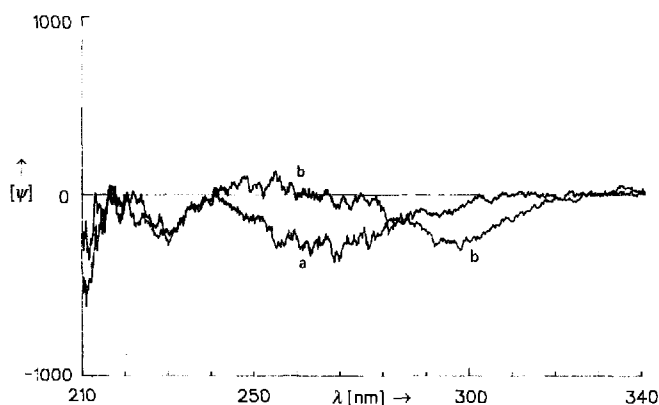


Abb. 4. Circular dichroismus der Polymere **P4d** (a) und **P4e** (b) in Tetrahydrofuran. Der schwächere negative Cotton-Effekt bei 230 nm geht auf nicht umgesetzte 4-Vinylphenylboronsäure-Diaden zurück.

auch für diese Polymere (**P4c**–**4e**) keine Wechselwirkung von chiraler Diade mit den Mesogenen.

Um diesen Widerspruch aufzuklären, wurden CD-Messungen in Substanz durchgeführt. Dazu wurden dünne Filme (20–30 nm) der Polymere **P4c**–**4e** in der cholesterischen Phase getempert und danach auf Raumtemperatur abgeschreckt. Die von diesen Filmen^[12] erhaltenen CD-Spektren (Abb. 5) unterscheiden sich deutlich von den Lösungsspektren. Beim Erhitzen

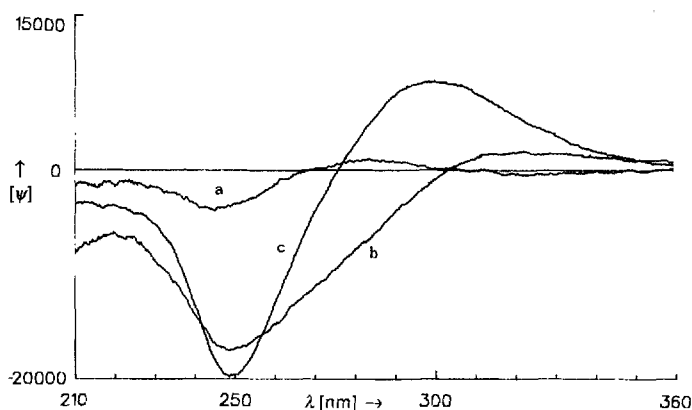


Abb. 5. Circular dichroismus der Polymere **P4c** (a), **P4d** (b) und **P4e** (c) im Film gemessen. Die Filme wurden bei 180 °C getempert und abgeschreckt. Die spezifische Elliptizität [ψ] wurde aus der ermittelten Filmdicke von 20–30 nm berechnet.

der Filme auf Temperaturen oberhalb des Klärpunktes verschwindet das CD-Signal vollständig, um beim Abkühlen unverändert wieder aufzutreten^[13]. Durch schnelles Abschrecken der flüssigkristallinen Phase kann diese im Glaszustand stabilisiert werden. Durch eingehende Messungen bei verschiedenen Orientierungen der Filme im Spektrometer und durch Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse an verschiedenen Filmen konnten wir ausschließen, daß diese Phänomene auf Doppelbrechungseffekte zurückzuführen sind^[13].

Die zuvor beschriebenen CD-Signale beweisen eindeutig, daß sich die Chromophore der Mesogene in Substanz in einer chiralen Umgebung befinden. In welchem Umfang die CD-Signale auf molekularer Ebene als Wechselwirkungen von verschiedenen Chromophoren zu diskutieren sind, oder ob eine ansatzweise vorhandene helicale Überstruktur in den dünnen Filmen (Dicke 20–30 nm im Vergleich zur Ganghöhe von einigen μm) oder ein Lineardichroismus^[14] zu den hier beschriebenen Effek-

ten beiträgt, kann noch nicht beantwortet werden. Bei einer Interpretation als Circular dichroismus lassen sich positive Cotton-Effekte im Bereich von 280–325 nm in Kombination mit stark negativen Cotton-Effekten bei 245–250 nm zuordnen: Der Nulldurchgang von **P4e** bei 276 nm liegt im Bereich der Absorptionsmaxima des Mesogens (268 nm) und des Terphenyls (300 nm), so daß es sich um ein positives Exciton-Couplet handeln könnte. Im Vergleich dazu zeigt **P4e** in Lösung nur einen schwachen negativen Cotton-Effekt für die Terphenyldiade bei 300 nm (siehe Abb. 4).

Vergleicht man die Texturen der flüssigkristallinen Phasen der Polymere **P3b** und **P4b** (mit Distyryldiaden) mit denen der Polymere **P4c–4e** (mit verlängerten mesogenähnlichen Diaden), so erkennt man nur in denen der letzteren eine deutliche chirale Induktion. In Lösung zeigen sowohl **P3b** und **P4b** wie auch **P4c–4e** im Circular dichroismus keine Wechselwirkung zwischen chiralen Diaden und Mesogenchromophor. Dies belegt bei den Polymeren **P4c–4e** in der flüssigkristallinen Phase einen besonderen Mechanismus für die Übertragung der Chiralität durch den Raum, wie es in Abbildung 1c für inter- und intramolekulare Übertragung schematisch dargestellt ist. Dabei ist Abbildung 1c so zu verstehen, daß die Wechselwirkung zwischen chiralen Diaden und Mesogenen letztere in eine helicale Überstruktur zwingt. Durch den Vergleich mit CD-Spektren in Lösung kann diese Übertragung klar von den konventionellen Übertragungsmechanismen entlang der Polymerkette (Abb. 1a) unterschieden werden. Diese Differenzierung war möglich, da es erstmalig gelungen ist, optisch aktive flüssigkristalline Seitenkettenpolymere herzustellen, deren Chiralität auf der Konfigu-

ration der Hauptkette beruht. Mit einer derartigen Struktur kann der Einfluß der chiralen Anordnungen auf die verschiedenen Chromophore und auf die Ausbildung der flüssigkristallinen Phase getrennt erfaßt werden.

Eingegangen am 22. April,
veränderte Fassung am 6. August 1993 [Z 6026]

- [1] C. B. McArdle, *Side Chain Liquid Crystalline Polymers*, Blackie, Glasgow, 1989.
- [2] G. Scherowsky, U. Müller, J. Springer, W. Trapp, A. M. Levelut, P. Davidson, *Liq. Cryst.* **1989**, 5, 1297.
- [3] H. Poths, R. Zentel, S. U. Vallerien, F. Kremer, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1991**, 203, 101.
- [4] G. Wulff, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 22; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 21.
- [5] G. Wulff, P. K. Dhal, *Macromolecules* **1990**, 23, 100.
- [6] J. Horváth, K. Nyitrai, F. Cser, Gy. Hardy, *Eur. Polym. J.* **1985**, 21, 251.
- [7] M. Portugall, H. Ringsdorf, R. Zentel, *Makromol. Chem.* **1982**, 183, 2311.
- [8] H. Finkelmann, H. Ringsdorf, J. H. Wendorff, *Makromol. Chem.* **1978**, 179, 273.
- [9] Bei den Polymeren mit kürzerem Spacer (**P1b** und **P2b**) verhindert entweder die Vernetzung bei den zur Erreichung der flüssigkristallinen Phase nötigen hohen Temperaturen (**P1b**) oder die hohe Viskosität in der smektischen Phase (**P2b**) die Ausbildung von charakteristischen Texturen.
- [10] Als chiraler Dotierstoff wurde vor allem (S,S)-1,3-Diphenylpropanediol (ein niedermolekulares Modell für die chirale Diade in den Polymeren **P1–P4**) verwendet. Gleiche Ergebnisse wurden mit (R)-Mandelsäure erhalten.
- [11] N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
- [12] CD-Messungen im Polymerfilm wurden bereits beschrieben von: M. M. Green, H. Ringsdorf, J. Wagner, R. Wüstefeld, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1478.
- [13] O. Thurmüller, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf, 1993.
- [14] A. Schönhofer, H.-G. Kuball, C. Puebla, *Chem. Phys.* **1983**, 76, 453.

... meine
**ANGEWANDTE
CHEMIE**
gehört zu mir !



Hans-Wilhelm G., Dr., Habilitand,
nach der Lektüre seines persönlichen
Exemplars der **ANGEWANDTEN** im
kreativen Aufschwung

Bestellen auch Sie gleich Ihr
persönliches Abonnement der Angewandten!
Anruf beim VCH-Leserservice genügt:
0 62 01/ 606-199 (Fax -117).



Ab 1994
2x im Monat