

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 639 943

(21) N° d'enregistrement national :

89 15992

(51) Int Cl⁶ : C 07 C 255/36; B 01 J 31/02.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 4 décembre 1989.

(71) Demandeur(s) : Société dite : BROMINE COMPOUNDS LIMITED. — IL.

(30) Priorité : IL, 7 décembre 1988, n° 88618.

(72) Inventeur(s) : Yigal Becker ; Asher Elgavi ; Youval Shvo.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 23 du 8 juin 1990.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appartenants :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Catalyseur et procédé de synthèse asymétrique de la cyanhydrine du m-phénoxybenzaldéhyde.

(57) L'invention a pour objet un catalyseur et un procédé pour la synthèse asymétrique de cyanhydrine du m-phénoxy-benzaldéhyde.

Le catalyseur selon l'invention comprend une quantité efficace comme catalyseur de cyclo-(phénylalanyl-histidine) énantiomère adsorbée sur un support solide comprenant une résine polymère non ionique.

Applications : le catalyseur est particulièrement intéressant dans un procédé pour la synthèse de la (s)-m-phénoxy-benzaldéhyde-cyanhydrine dans lequel on fait réagir le m-phénoxybenzaldéhyde dans un solvant de formation de cyanhydrine.

A1

FR 2 639 943 - A1

D

La présente invention concerne la préparation d'un catalyseur sur support pour la synthèse asymétrique de la cyanhydrine du m-phénoxybenzaldéhyde (m-PBA) et un procédé pour la mise en oeuvre de la synthèse asymétrique de cyanhydrine.

- 05 La (s)-m-phénoxybenzaldéhyde-cyanhydrine (m-PBAC) est un intermédiaire important dans la synthèse d'insecticides pyréthroides. Les procédés industriels existants à cet effet sont peu pratiques et coûteux et l'on a donc cherché pendant longtemps dans la technique des synthèses commodes et industriellement pratiques 10 pour ce composé. La synthèse asymétrique de ces cyanhydrines par l'addition de cyanure d'hydrogène sur le benzaldéhyde correspondant a été tentée par Oku et autres en présence d'un dipeptide synthétique comme catalyseur (J.C.S. Chem. Com., p. 229-230 (1981), Oku et autres, Makromol. Chem. 183, p. 579-586 (1982) et d'autres publications). La préparation et l'utilisation de catalyseurs différents 15 ont fait l'objet de diverses autres publications et de brevets tels que les brevets US 4 569 793, 4 594 196 et 4 681 947 et le brevet anglais 2 143 823. Cependant, tous ces procédés comportent différents inconvénients. Tout d'abord, la réaction, telle qu'elle est 20 mise en oeuvre dans la technique, est très lente et les procédés utilisés ne sont pas commodes du point de vue industriel. En outre, les exigences de pureté du produit sont extrêmement élevées et il est difficile d'obtenir un produit très pur selon la technique connue.
- 25 La présente invention a donc pour objet de proposer un catalyseur permettant d'effectuer facilement, à bon marché et à l'échelle industrielle la synthèse asymétrique de la cyanhydrine du m-PBA. Un autre objet de l'invention est de proposer un procédé utilisant ce catalyseur, permettant d'obtenir un produit de haute 30 pureté.
- 35 Le catalyseur selon l'invention comprend une cyclo-(phénylalanyl-histidine) (CPH) énantiomère sur un support solide, le support solide étant une résine polymère non ionique. Lesdites résines comprennent de préférence des copolymères styrène-divinylbenzène.

Des exemples de quelques copolymères styrène-divinyl-benzène couramment utilisés pour mettre en oeuvre l'invention sont les résines "XAD", les résines "Diaion HP" et les résines "Sepabeads SP207". Les résines XAD, également dénommées "adsorbants polymères d'Amberlite", sont décrites en détail dans plusieurs bulletins techniques de la société Rohm and Haas Company, par exemple le bulletin de 1978, et dans les brevets apparentés délivrés au nom de Rohm and Haas. Les adsorbants polymères d'Amberlite sont des sphères insolubles dures de polymère poreux de surface spécifique élevée. Ils ont ordinairement une dimension nominale de particules de 0,250-0,84 mm et sont disponibles dans une gamme de polarités et de caractéristiques de surface. Parmi leurs diverses utilisations, les résines Amberlite XAD-2 et XAD-4 sont utilisées par exemple dans des procédés sensibles d'analyse pour déceler, identifier et mesurer la présence de pesticides et d'autres composés organiques dans l'environnement. Elles sont également utilisées pour déceler des narcotiques dans le sang et l'urine. La XAD-4 est également utilisée pour traiter les victimes d'une "overdose médicamenteuse" à travers le monde, en faisant passer le sang de la personne traitée à travers une cartouche contenant la résine. Les propriétés physiques des adsorbants d'Amberlite sont rassemblées dans le tableau I extrait du bulletin 1978 de Rohm and Haas cité. Parmi les diverses résines XAD, la XAD-4 est considérée comme la plus appropriée puisqu'elle donne des conversions allant jusqu'à 96 % avec des excès énantiomères atteignant 98,5 %. D'autres résines XAD telles que XAD-7, XAD-16, XAD-1180 sont appropriées pour la mise en oeuvre de l'invention bien que, comme on l'a dit, la XAD soit préférée.

TABLEAU I
Propriétés typiques des adsorbants polymères d'Amberlite

05	Nature chimique	Porosité	Densité	Surface	Diamètre	Densité	Dimensions
		% en volume	humide vraie	spécifique	moyen de pores	squelette	nominales
		g/cm ³	m ² /g	Å	g/cm ³	mm	
				non polaire			
10	XAD-1 polystyrène	37	1,02	100	100	1,07	0,250-0,84
10	XAD-2 polystyrène	42	1,02	300	90	1,07	0,250-0,84
	XAD-4 polystyrène	45	1,02	725	40	1,08	0,250-0,84

15 Sepabeads SP207 ainsi que les résines Diaion HP telles que les polymères HP-20, HP-30 et HP-40 (société Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) sont intéressantes dans des applications semblables, par exemple pour récupérer des aminoacides à partir de leurs mélanges (brevet US 4 740 615).

20 De manière surprenante, on a trouvé que la préparation d'une CPH sur des supports solides qui sont utilisés de manière classique pour la préparation de catalyseurs, tels que charbon activé, alumine et ainsi de suite, conduit à un catalyseur qui n'est pas actif ou très légèrement actif.

25 Un autre objet de l'invention est de mettre en oeuvre la synthèse asymétrique de la cyanhydrine du m-PBA, catalysée par la (L,L) ou (D,D)-CPH. Quelques facteurs importants qui doivent être pris en compte dans la mise en oeuvre de cette réaction sont : (a) la concentration du catalyseur, (b) la concentration du m-PBA et (c) la température à laquelle la réaction a lieu. D'autres facteurs importants sont l'ordre d'addition des réactifs, l'excès de HCN, le solvant de réaction et le mode opératoire (opération en discontinu ou en boucle, à savoir recyclage sur un catalyseur stationnaire). Les rendements chimiques et EE optiques en m-PBAC typiques obtenus selon le procédé de l'invention sont dans la gamme d'au moins 82 à au moins 98 % et la configuration prédominante obtenue est opposée à celle de la CPH énantiomère utilisée dans la réaction. L'excès molaire de HCN

doit de préférence être dans la gamme de 1,7 à 2,57, mais des excès plus faibles sont également possibles.

La quantité du catalyseur énantiomère, exprimée en moles% de CPH par rapport au m-PBA utilisé dans la réaction, doit de préférence être dans la gamme de 0,75 à 2. Des concentrations de moins de 0,75 ne donnent pas des conversions suffisamment élevées, même avec des durées de réaction prolongées telles que 8 h. Dans ces conditions, la conversion ne dépassera ordinairement pas 90 %, tandis que des valeurs plus élevées en CPH donnent une conversion pratiquement totale. Des excès énantiomères élevés, cependant, sont obtenus à la fois avec des concentrations faibles et élevées en catalyseur. Des concentrations plus élevées en catalyseur, par contre, peuvent altérer l'excès énantiomère, en raison de la racémisation concurrente.

La concentration en m-PBA dans le mélange de réaction agit sur la vitesse de réaction, et aussi sur la conversion et l'excès énantiomère. Des concentrations de m-PBA de moins de 15 % en volume donnent des conversions de moins de 90 % et des EE de plus de 90 % ; entre 15 et 23 % en volume, on obtient des conversions de 95-100 % avec des EE de plus d'environ 95-98 % ; et entre 34 et 84 % en volume, la conversion est d'environ 100 % et l'EE tombe à 85-26 %.

Des conversions élevées sont obtenues dans la réaction selon l'invention pratiquement à toutes les températures pratiques. La réaction se déroule à des conversions élevées à -5°C ainsi qu'à $+25^{\circ}\text{C}$. Cependant, l'excès énantiomère est d'autant plus élevé que la température est plus basse. A la température ambiante, l'excès énantiomère qu'on peut obtenir est de l'ordre de 74-75 % ; à 10°C , les valeurs EE sont d'environ 90 % et à 0°C et au-dessous, on obtient des valeurs de 95 % ou plus. Comme il est évident pour le spécialiste, ceci est dû également à la réaction indésirable du produit en présence du catalyseur, qui est facilitée à des températures plus élevées.

Le solvant préféré pour la réaction est le toluène. Cependant, comme il est évident pour le spécialiste, on peut aussi bien utiliser d'autres solvants tels que le benzène, les éthers,

par exemple oxyde de diéthyle ou oxyde de diisopropyle et leurs mélanges avec le toluène. Les solvants hydrocarbonés tels que l'éther de pétrole donnent des conversions très élevées, mais de très faibles EE. Les hydrocarbures halogénés tels que CCl_4 peuvent aussi être utilisés, mais ils donnent le plus souvent des conversions et des EE insuffisants.

Les catalyseurs peuvent être préparés, de manière connue du spécialiste, en adsorbant le dipeptide cyclique (CPH) depuis une solution appropriée sur la XAD. Une technique préférée est de faire passer la solution de CPH à travers une colonne contenant le support solide. On peut utiliser des solutions de très faible concentration (par exemple CPH à 0,1 % dans l'eau). Après avoir adsorbé la quantité nécessaire de CPH sur la XAD, la colonne peut être lavée par une solution non réactive, afin d'éliminer la matière non adsorbée, et ensuite séchée. La température à laquelle la colonne est séchée ne doit pas dépasser 100°C et le catalyseur obtenu est prêt et immobilisé dans la colonne. Pour plus de détails sur ces techniques normalisées, on consultera le "Summary Bulletin" de la société Rohm and Haas cité ci-dessus.

On notera que, dans les systèmes catalytiques obtenus, la CPH fixée sur un support solide consiste en une couche moléculaire de cyclo-(phénylalanyl-histidine) sur le support solide. On pense que cette adsorption donne une couche monomoléculaire activée et que celle-ci est responsable de l'efficacité et de la sélectivité élevées du catalyseur sur support solide. En outre, le catalyseur ainsi préparé a un grand avantage par rapport aux catalyseurs de la technique antérieure. Les catalyseurs connus dans la technique antérieure donnent des résultats incompatibles, peut-être à cause d'une modification physique pendant la réaction. Ainsi donc, il est difficile de réguler une réaction dans laquelle l'activité du catalyseur varie notablement dans le temps. Par contre, le catalyseur sur support solide de l'invention est actif à 100 % dès le tout début, ne subit pas de modifications physiques à un degré appréciable et donne donc des résultats constants.

On a en outre trouvé de manière surprenante que les durées totales de réaction obtenues avec le catalyseur selon

l'invention sont sensiblement plus courtes que celles connues dans la technique, ce qui permet de mettre en oeuvre des réactions en continu ou semi-continu, dans lesquelles le catalyseur est immobilisé au lieu d'être en suspension. Comme on le notera d'après 05 les exemples suivants, le mode opératoire selon l'invention avec recyclage donne des conversions de 95-96,5 % après 2,5 h à 0°C, avec un EE de 97,6-86,7 %. Ces résultats indicatifs peuvent être comparés par exemple avec ceux du tableau 2 du brevet US 4 611 076, qui indique les résultats obtenus à 25°C. Dans l'expérience 1, 10 après 2 h, on obtient une conversion de 95,9 % avec un EE de 80 %. Compte tenu de la différence des températures de réaction, ceci représente une différence considérable des vitesses de réaction.

La réaction peut être mise en oeuvre suivant un mode discontinu, en dispersant le catalyseur solide dans le mélange de réaction et, dans ce cas, à la fin de la réaction, le catalyseur peut être séparé par filtration, récupéré et réutilisé. D'autre part, la nature du catalyseur selon l'invention est apte à permettre la mise en oeuvre de réactions en continu, avec ou sans recyclage. Ceci signifie dans la pratique que la réaction peut être effectuée en faisant passer le mélange de réaction à travers la colonne contenant le catalyseur, soit en recyclant le mélange plusieurs fois à travers la même colonne (opération en semi-continu), soit en disposant une cascade de plusieurs colonnes de ce type (opération en continu).

25 Les caractéristiques et avantages ci-dessus et d'autres de l'invention seront mieux compris en se référant aux exemples non limitatifs suivants donnés à titre d'illustration.

Exemple 1

Préparation de catalyseurs de CPH sur support solide - Procédé 30 général

On a préparé les catalyseurs suivants, composés de cyclo-(phénylalanyl-histidine) (CPH) énantiomère sur des supports solides, en faisant passer une solution aqueuse à 0,1 % du dipeptide cyclique (CPH) à travers une colonne contenant le support solide. Après avoir chargé le support avec la quantité prescrite de 35

CPH, on a lavé la colonne à l'eau pour éliminer les traces de CPH non adsorbée et on l'a séchée à 80°C dans une étuve sous vide.

On a testé les efficacités des catalyseurs ainsi obtenus par une synthèse en discontinu de cyanhydrine du m-phénoxybenzaldéhyde par l'acide cyanhydrique dans le toluène. Les catalyseurs spécifiques, les conversions et les excès énantiomères sont indiqués dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II

10

Addition asymétrique de cyanure d'hydrogène sur
Le m-phénoxybenzaldéhyde catalysée par la L,L ou D,D-CPH
sur des supports solides

15

Support solide	L,L/D,D-CPH/ support solide (%)	Conversion (%)	Excès énan- tiomère (%)
XAD-7	(L,L) 2,1	76	18,8
XAD-4	(D,D) 5,85	96	98,5
Kieselgel 60	0,0	-	-
20 Chromosorb	0,0	-	-
Charbon de bois (chromatog.)	(L,L) 5,0	48	33,2
Charbon de bois (poudre)	(L,L) 6,5	95,2	1,0
XE 305	0,0	-	-
XAD-16	(D,D) 6,46	81,6	87,5
25 XAD-1180	(D,D) 5,0	70,5	87,8
Charbon de bois (3 mm)	(D,D) 4,93	-	-

Exemple 2Préparation de la (s)-m-phénoxybenzaldéhyde-cyanhydrine

30 On a ajouté 105 g (530 mmol) de m-phénoxybenzaldéhyde au catalyseur (D,D-CPH/XAD-4 ; 45,3 g du catalyseur contiennent 2,65 g de D,D-CPH) et on a laissé reposer pendant 5 min. Ensuite, on a ajouté 520 ml de toluène et 1 ml de HCN et on a laissé reposer pendant une nuit à +5°C sous azote. On a ajouté 34 ml de cyanure d'hydrogène et agité mécaniquement le mélange pendant 4 h au bain

35

de glace. On a séparé le catalyseur par filtration et on l'a lavé par 100 ml de toluène. On a extrait deux fois le filtrat et les liqueurs de lavage réunis par 50 ml de HCl M et par l'eau jusqu'à neutralité. On a ajouté comme stabilisant 240 mg d'acide dodécylbenzènesulfonique. De manière semblable, on a également utilisé dans certains cas à cet effet Et_3NH^+ , HSO_4^- .

05 L'évaporation de la solution sous le vide de la trompe à eau et ensuite sous vide poussé a donné 115 g du produit.

Analyse : m-PBAC 89,77 %

10 CN Libre 92 ppm
 H_2O % (Karl Fisher) 461 ppm
 $[\alpha]_D$ $-24,43^\circ$ (466 mg, 10 ml de CHCl_3)
 excès énantiomère 98,5 %

D,D-CPH : cyclo-D-phénylalanyl-D-histidine

15 m-PBAC : m-phénoxybenzaldéhyde-cyanhydrine.

Exemple 3

20 On a répété l'exemple 2, mais en utilisant des conditions de réaction différentes et soit la (D,D), soit la (L,L)-CPH. Les résultats de 25 essais sont détaillés dans le tableau III avec les conditions de réaction pour chaque essai. La concentration de m-PBA dans le tableau est définie par la relation :

$$\text{concentration de m-PBA (\%)} = \frac{\text{m-PBA (volume)}}{\text{volume total de la solution}} \times 100$$

25 Exemple 4

On a répété l'exemple 2, sauf qu'on a remplacé le solvant par des solvants différents. On effectué six essais expérimentaux, chacun avec un solvant différent.

30 Toutes les expériences ont été faites à 20°C et arrêtées après 4 h. Les résultats sont détaillés dans le tableau IV.

TABLEAU III

Synthèse asymétrique de cyanhydrine de m-PBA

05

Conditions caractéristiques et résultats

n° de réaction	CPH ^a /m-PBA moles%	Conc. de m-PBA	Temp. de réaction °C	Durée h	Conversion	ee %
					%	
1 (L,L)	1,89	8,0	T. amb.	3,5	78	44
2 (L,L)	1,50	8,0	0	4,3	91,7	92,6
3 (L,L)	0,50	14,8	T. amb.	4,3	61,2	74,7
4 (L,L)	1,55	8,0	0	4,5	89,6	93
5 (L,L)	1,49	8,0	0	4,5	88,2	92,7
6 (D,D)	1,52	14,9	0	4,0	94,7	89,2
7 (D,D)	0,75	14,9	-40	13,0	82	86
8 (D,D)	0,76	14,9	0	7,0	89,5	82,4
9 (D,D)	1,52	20,8	0	4,0	97,4	89,2
10 (D,D)	1,50	21,2	-2	4,0	93,7	85,9
11 (D,D)	1,28	22,5	-5	5,0	93,7	89,9
12 (D,D)	1,53	22,7	-3	4,0	98,0	98,2
13 (L,L)	1,94	15,0	0	4,0	98,0	93,4
14 (L,L)	1,0	14,8	0	4,0	88,3	93,6
15 (L,L)	1,89	15,5	+10	4,0	98,4	92,9
16 (L,L)	1,85	15,8	0	4,0	98,6	94,7
17 (D,D)	2,0	14,8	0	4,5	99,4	86
18 (L,L)	2,0	14,8	0	4,5	100	91
19 (L,L)	2,0	34,0	0	4,5	100	85
20 (L,L)	1,0	34,2	+10	7,0	86,7	63
21 (L,L)	2,0	84,0	+10	4,0	100	26,6
22 (L,L)	1,0	84,0	+10	4,0	100	20,2
23 ^b (D,D)	1,0	15,0	0	8,0	81,6	87,5
24 ^c (D,D)	1,0	15,0	0	8,0	70,5	87,8
25 (D,D)	1,73	15,0	0	4,0	95,8	92,3

35 a) CPH/XAD-4 ; b) CPH/XAD-16 ; c) CPH/XAD-1180

(D,D) = D,D-CPH ; (L,L) = L,L-CPH

TABLEAU IV

Synthèse asymétrique de cyanhydrine dans différents solvants

		Conversion	
		%	ee %
05	Solvant		
	t-BuOCH ₃	85,0	40,6
	i-Pr ₂ O	72,3	78,2
10	25 % i-Pr ₂ O/Tol.	85,9	72,6
	Et ₂ O	88,4	61,4
	CCl ₄	70	51,4
	éther de pétrole 60-80°	98,4	9,1

Exemple 5Préparation de la m-PBAC optiquement active - Synthèse de cyanhydrine du m-PBA par recyclage

Dans une colonne courte munie d'une enveloppe réfrigérante et garnie de 6,8 g de catalyseur (5,85 % de D,D-CPH/XAD-4), on a chargé 3,47 g de m-PBA et 17,5 ml de toluène et on a laissé reposer pendant une nuit à +5°. La colonne a été reliée au fond d'un ballon tricol contenant le reste du réactif, 10,4 g de m-PBA, dans 49 ml de toluène et on a fait circuler la solution à travers le sommet de la colonne par une pompe doseuse. On a refroidi le système par un bain d'eau glacée et ensuite on a ajouté dans le ballon 4,6 ml d'acide cyanhydrique. On a recyclé le mélange de réaction à un débit de 60 ml/min à travers la colonne. Après 2,5 h, on a arrêté la circulation et lavé le contenu de la colonne par 60 ml de toluène. On a extrait le mélange de réaction par 2 x 50 ml d'acide phosphorique 0,1M et par 3 x 50 ml d'eau jusqu'à neutralité pour séparer tout le peptide cyclique D,D-CPH sans l'endommager. On a combiné les extraits et liqueurs de lavage et amené à 380 ml et à pH 8,15 par l'hydroxyde d'ammonium, $\alpha_D = +0,103^\circ$ (D,D-CPH estimée 301 mg, solution A). La phase organique, après évaporation du toluène, a une conversion de 96,5 % et un dosage de 89,1 % de

- m-PBAC, $\alpha_D = 0,722^\circ$ (0,396 g, 10 ml de CHCl_3) correspondant à un excès énantiomère de 87,6 %. Le catalyseur dans la colonne a été lavé par 200 ml de méthanol pour séparer le reste de la D,D-CPH adsorbée. Par évaporation de l'extrait méthanolique à siccité et 05 lavage du résidu par 20 ml de toluène, on a obtenu la D,D-CPH pure qui a été redissoute dans 250 ml d'eau contenant 10 ml d'acide phosphorique 0,1M. Cette solution filtrée avait un $\alpha_D = +0,045^\circ$ (D,D-CPH estimée 90 mg, solution B). Le pH a été réglé à 8,15 par l'hydroxyde d'ammonium.
- 10 La résine dans la colonne a été préparée pour la recharge avec la D,D-CPH extraite pour l'opération suivante par lavage par le mélange méthanol/eau et par l'eau. On a fait passer à travers la colonne les solutions A et B de D,D-CPH ci-dessus. Toute la D,D-CPH a été adsorbée. Le passage de 100 ml d'eau supplémentaire à travers 15 la colonne prouve qu'il n'y a pas eu de fuite de D,D-CPH.

Le catalyseur ainsi rechargé a été séché dans une étuve sous vide à 80°C et il était prêt pour la réaction suivante de formation de cyanhydrine. Le catalyseur a ainsi été recyclé cinq fois, sans perte appréciable du dipeptide cyclique. Les conversions 20 et dosages ont été déterminés par des techniques de RMN. Les résultats sont indiqués dans le tableau V ci-dessous. Les valeurs de EE du tableau V ont été calculées à partir des résultats obtenus par les techniques de RMN. Les résultats des dosages potentiométriques indiquent normalement des valeurs EE plus élevées.

25

TABLEAU V

Addition asymétrique de HCN sur le m-PBA catalysée par le catalyseur D,D-CPH/XAD-4 dans un procédé par recyclage

30

	<u>n° de cycle</u>	<u>Conversion %</u>	<u>ee %</u>
	1	96,5	87,6
	2	95,7	93,3
	3	93,2	86,7
35	4	95,3	93,5
	5	95,0	97,6

IL est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de mise en oeuvre décrits ci-dessus à titre d'illustration et que le chimiste qualifié sera capable d'y apporter divers changements et modifications dans les produits et les techniques utilisés sans toutefois s'écartez du cadre et de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Catalyseur pour la synthèse asymétrique de la cyanhydrine du m-phénoxybenzaldéhyde, caractérisé en ce qu'il contient 05 une quantité efficace comme catalyseur de cyclo-(phénylalanyl-histidine) énantiomère adsorbée sur un support solide comprenant une résine de polymère non ionique.
2. Catalyseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que la résine de polymère non ionique comprend un copolymère 10 styrène-divinylbenzène.
3. Catalyseur selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la cyclo-(phénylalanyl-histidine) énantiomère est la cyclo-(D-phénylalanyl-D-histidine).
4. Catalyseur selon la revendication 2 ou 3, caractérisé 15 en ce que le copolymère styrène-divinylbenzène est choisi dans le groupe constitué essentiellement par les résines "XAD", les résines "Diaion HP" et "Sepabead SP207".
5. Catalyseur selon la revendication 4, caractérisé en ce que la résine XAD est "XAD-4".
- 20 6. Procédé pour la fabrication de la (s)-m-phénoxybenzaldéhyde-cyanhydrine, caractérisé en ce que l'on met en contact le m-phénoxybenzaldéhyde avec une quantité efficace d'un catalyseur selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans un solvant convenable de synthèse de cyanhydrine.
- 25 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi le toluène, le benzène, les éthers et leurs mélanges.
- 30 8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que le catalyseur est immobilisé dans une colonne ou un appareil semblable et l'on fait passer le mélange de réaction à travers celui-ci.
- 35 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en semi-continu par recyclage du mélange de réaction de et vers un réservoir, à travers le catalyseur immobilisé.

10. Procédé pour fabriquer le catalyseur selon les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on met en contact une solution aqueuse de la cyclo-(phénylalanyl-histidine) avec la résine de polymère non ionique, on lave le catalyseur résultant pour séparer la cyclo-(phénylalanyl-histidine) non absorbée et on sèche.