

Francesco Todeschini Piccolomini fu nipote del papa Pio II (Enea Silvio Piccolomini, 1405-1464), in quanto nato a Sarteano, il 9 maggio 1439, figlio quartogenito di Nanni Todeschini e di Laudomia Piccolomini, sorella del grande pontefice fondatore di Pienza. Egli fu pure fratello del militare Antonio Piccolomini d'Aragona (1435-1492), duca di Amalfi. Francesco compì gli studi di legge, teologia e lettere a Siena, a Ferrara e a Perugia, dove si laureò in diritto canonico e divenne anche docente nella locale università, quindi intraprese la carriera ecclesiastica.

Nominato presto vescovo di Piacenza e protonotario apostolico, il Piccolomini (che non era sacerdote, bensì solo diacono) fu poi nominato, dallo zio papa, dopo la morte (8 novembre 1459) dell'arcivescovo Antonio Piccolomini, secondo arcivescovo di Siena il 19 febbraio 1460, e cardinale il successivo 6 marzo, a soli 21 anni, con il titolo di cardinale diacono di Sant'Eustachio. Nello stesso giorno, il papa Pio II, che si trovava a Siena, nominò altri quattro cardinali: il romano Angelo Capranica, Berardo Erolì di Narni, Niccolò Forteguerri (1419-1473) di Pistoia e Alessandro Oliva di Sassoferrato. Nell'occasione, la famiglia dei Forteguerri ebbe la cittadinanza senese e si stabilì in città. Nel periodo seguente, il Piccolomini acquisì grande fama di pietà, ed anche di capacità, dimostrata in importanti missioni amministrative e diplomatiche: fra l'altro fu legato pontificio a Roma, nella Marca d'Ancona, in Germania nel 1471, favorito dalla sua buona conoscenza della lingua tedesca, a Perugia nel 1488. Il suo arcivescovato in Siena fu lungo e proficuo; tra le altre cose, in quel periodo la città venne nuovamente consacrata alla Madonna per ringraziamento dell'avvenuta pace con Perugia; nel 1492 l'arcivescovo pose la prima pietra della biblioteca Piccolomini attigua al duomo, e nel 1502 egli affidò al Pinturicchio (Bernardino di Betto, 1452-1513) l'incarico di decorarla. A Siena egli si fece costruire un palazzo presso la chiesa di San Vigilio.

