Beim »Herkules Farnese« handelt es sich um eines der eindrucksvollsten Männerbildnisse aus der Hand von Goltzius schlechthin. Zu sehen ist die mächtige Rückenansicht des Halbgottes, der auf seiner hochkant gestellten Keule lehnt, über der das Fell des nemeischen Löwen liegt. Herkules' nackte Gestalt ist hochaufragend und muskulös. In der Hand hinter seinem Rücken hält er die drei sagenumwobenen »Äpfel der Hesperiden«, seine elfte der insgesamt zwölf legendären Aufgaben für den mykenischen König Eurystheus. Diese Äpfel, die im Garten der Hesperiden wuchsen und bewacht waren, schenkten den Göttern ewiges Leben. Herkules, der den Garten nicht betreten durfte, entsendete Atlas, der in einigen Überlieferungen als der Vater der Hesperiden galt. Dafür übernahm Herkules kurzzeitig seine Himmelslast. Als er mit den Äpfeln zurückkehrte, war Atlas froh, die Last nicht mehr schultern zu müssen und verweigerte ihre Rücknahme. Der listige Herkules tat so, als wolle er sich mit der neuen Aufgabe begnügen, bat Atlas jedoch scheinheilig, die Last nur kurz zu übernehmen, damit er sich eine Nackenstütze holen könne. Atlas willigte ein und übernahm das Himmelsgewölbe erneut. Herkules, welcher nicht vorhatte, das Gewicht zurückzunehmen, griff sich die Äpfel und ging.

Goltzius skizzierte die kolossale Statue im Innenhof des Palazzo Farnese in Rom, wo sie unter einer Arkade stand. Es existieren drei Zeichnungen von beiden Seiten des Herkules Farnese, von vorne als auch von hinten, die sich heute im Teylers Museum in Haarlem befinden. Beim Rückenakt nutzte Goltzius effektvoll das Gegenlicht, in das er blickte. Im Gegensatz zur Zeichnung weist der Kupferstich einen fiktiven Wolkenhimmel auf, der Raum suggeriert und Herkules' mächtiger Gestalt zusätzliche Monumentalität verleiht. Dazu dienen auch die beiden kleinen Köpfe der Zuschauer in der rechten unteren Bildecke, deren Identität ungeklärt ist. Eine separate, ihnen gewidmete Zeichnung befindet sich heute im Museum Fodor in Amsterdam. Ihre Anwesenheit veranschaulicht, dass der Darstellung eine wirkliche Anschauung zugrunde liegt – und sie nicht etwa aus älteren Studienbüchern entnommen wurde. Mit ihnen verleiht Goltzius der Darstellung eine geschickte, erzählerische Note: Die beiden Beobachter sehen den eigentlichen Bildinhalt – die Äpfel der Hesperiden – nicht, dafür müssten sie um die Skulptur herumlaufen. Der Betrachter, der sie sieht, verbleibt jedoch im Ungewissen über ihre Vorderseite. 133 [VV]